

## Een krachtige boodschap: veroorzaakt een giftige RNA boodschappermolecule de ziekte van Huntington?

Wat als sommige problemen met de ZvH het gevolg zijn van iets anders dan schadelijk eiwit?



Geschreven door [Dr Jeff Carroll](#) 22 augustus 2017

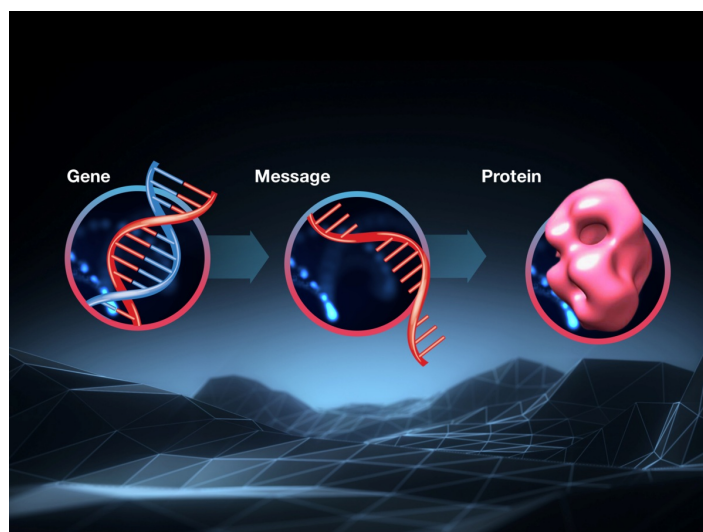
Bewerkt door [Professor Ed Wild](#) Vertaald door [Vik Hendrickx](#)

Origineel gepubliceerd op 23 december 2016

Onderzoekers hebben lang geloofd dat het ZvH-gen problemen veroorzaakt door aan cellen de opdracht te geven een schadelijk eiwit te maken. Intrigerend nieuw werk door onderzoekers in Spanje suggereert dat we naar meer dan één verdachte moeten kijken om de problemen op te lossen die door de ZvH veroorzaakt worden.

## Het centrale dogma van de biologie

Iedere ZvH-patiënt is drager van dezelfde basis genetische mutatie overgeërfd van ofwel vader ofwel moeder. We vinden deze mutatie in een gen dat we - voor de eenvoud - meestal **ZvH -gen** noemen.



*Wat je moet weten over moleculaire biologie: het ZvH-gen in het DNA bevat instructies voor het produceren van het huntingtine eiwit. Een boodschapper-molecuul, opgebouwd uit RNA, draagt de boodschap van het gen naar de eiwitmakende machines in de cel.*

De mutatie die de ZvH veroorzaakt is een verlenging van een zich herhalend stuk DNA in het ZvH-gen. Nabij een uiteinde van het gen vinden we dan steeds wederkerende herhalingen terug van de genetisch letters C-A-G. Bij mensen zonder ZvH vinden we ZvH genen met ongeveer 20 CAG herhalingen. Echter, indien je een kopij hebt geërfd met meer dan 39 herhalingen zal je de ZvH ontwikkelen op een bepaald punt in je leven.

Genen worden gebruikt door cellen als instructies of recepten om eiwitten te maken. Eiwitten zijn de machines die de cellen doen werken. Alle dingen die in onze cellen gebeuren hangen af van ingewikkelde interacties van de duizenden verschillende eiwitten die in elke cel rondwarrelen.

Tussen de instructies in onze genen en de eiwitten die allerhande dingen doen in onze cellen is er nog een tussenstap. Omdat DNA zo belangrijk is moet dat koste wat het kost beschermd worden: wanneer er een kopij van een specifiek eiwit moet worden gemaakt kopieert de cel de instructie naar een nieuwe molecule, het **RNA**.

Omdat ze informatie van de ene plaats in de cel naar een andere plaats brengen, noemen wetenschappers deze werkexemplaren 'messenger RNA' of **\*\* mRNA \*\***(NI: boodschapper RNA). Wanneer mRNA rondzweeft zal de cel het aflezen en de instructies ervan opvolgen om zo het overeenkomstige eiwit te maken. Deze volgorde - gen, mRNA, eiwit - is hoe de productie van eiwitten wordt verwezenlijkt en beheerd in alle cellen. Het is zo fundamenteel dat het soms het 'centrale dogma van de biologie' wordt genoemd.

## Wie is de boosdoener?

Wie van deze spelers is de boosdoener? De meeste ZvH-wetenschappers denken het gemuteerde eiwit, niet het gen noch de boodschapper, het merendeel van de problemen zou veroorzaken in de cellen van mensen met de ZvH-mutatie. Maar is dit het hele beeld?

Bij sommige andere genetische ziekten is de boodschappermolecule zelf de belangrijkste oorzaak van problemen. Een voorbeeld hiervan is een ziekte die men myotone dystrofie noemt en die ook wordt veroorzaakt door een te lange 3-letterige genetische sequentie. In myotone dystrofie veroorzaken berichtenmoleculen met lange herhalingen dat cellen niet correct werken en uiteindelijk sterven. De schuld hiervan ligt bij het mRNA, niet bij het overeenkomstige eiwit.

Reeds lang denkt een groep wetenschappers dat de boodschapper de boosdoener kan zijn die de ziekte van Huntington veroorzaakt. Nieuw werk van een groep in Spanje suggereert dat deze onderzoekers – die buiten de lijnen kleuren – wel eens een punt zouden kunnen hebben.

## Vroeger werk in cellen

In 2012 beschreef een groep onderzoekers onder leiding van Eulalia Marti van de Universiteit van Barcelona zeer interessant werk over de ZvH- genboodschapper. Ze ontdekten dat boodschappermoleculen van **\*\* gemuteerde \*\*** ZvH-genen – de soort die gevonden wordt bij mensen die de ZvH ontwikkelen – giftig zou zijn voor cellen die groeien in het lab. Boodschappermoleculen van **\*\* normale \*\*** genen waren niet giftig voor de cellen.

Dat was een verrassing want het team had er zorgvuldig op toegezien dat de bestudeerde boodschappermoleculen niet in staat zouden zijn om aan cellen instructies te geven om gemuteerd eiwit te maken. Zij voerden ook gedetailleerde follow-up experimenten uit en identificeerden enkele van de belangrijkste spelers in de cel die de giftigheid van de boodschapper veroorzaakten.

Maar het is niet omdat iets **kan** gebeuren in een schaalpje het ook **zal** gebeuren in levende hersenen. Dus Marti's team richtte de aandacht op een muismodel met de ZvH, en op hersenen van werkelijke ZvH-patiënten. In zieke hersendelen van zowel muizen als mensen vonden zij bewijs van giftige stukken in de ZvH boodschappermolecule. Wanneer zij zorgvuldig alle eiwitten en andere componenten verwijderden uit deze echte hersenen en enkel boodschappermoleculen overhielden, ontdekten zij dat deze moleculen in het lab gezonde cellen ziek maakten.

Dit is degelijk bewijs dat er boeiende dingen gebeuren met de boodschappermolecule van het ZvH-gen, en dat het zeer goed mogelijk is dat een van de redenen waarom cellen de ziekte ontwikkelen veroorzaakt kan worden door iets anders dan gemuteerd eiwit.

“Deze nieuwe studie toont op een scherpzinnige manier aan dat de boodschapper schadelijk zou kunnen zijn, en dat de schade belangrijk kan zijn. ”

## Nieuw werk met muizen

Recent heeft Marti's team een vervolgstudie gepubliceerd waarin mogelijk interessante dingen worden gesuggereerd. Deze nieuwe studie toont op een slimme manier aan dat de boodschapper schadelijk kan zijn en dat deze schade belangrijk kan zijn.

Marti en haar team bedachten een manier om de boodschappermolecule niet langer giftig te laten zijn, echter zonder de hoeveelheid eiwit te wijzigen die door het ZvH-gen aangemaakt werd. Met andere woorden, de boodschapper is er nog altijd en kan ook gelezen worden door de eiwit-makende machine, maar het is niet langer in staat rechtstreeks schade toe te brengen.

Verrassend genoeg vonden ze een manier om dit te doen door gebruik te maken van zogenaamd **antisense oligonucleotide**, of ASO.

Als ASO's u al bekend in de oren klinken komt dit waarschijnlijk omdat deze moleculen momenteel als een mogelijke therapie getest worden bij mensen met de ZvH. Over het algemeen is het de taak van ASO's hun weg te zoeken in cellen en zich te hechten aan boodschappermoleculen.

De ASO's die tegenwoordig getest worden zijn ontwikkeld door Ionis Pharmaceuticals. Ze hechten zich aan de ZvH-boodschappermoleculen en markeren deze om vernietigd te worden. Minder berichten betekent minder eiwit – en we hopen dat hierdoor de cel tegen schade wordt beschermd. Deze techniek wordt ook wel huntingtine verlagings of gen uitschakeling genoemd.

Maar de ASOs die Marti en haar collega's gebruiken werken op een subtiele manier anders. Zij dringen binnen in de cellen en zoeken naar de boodschappermoleculen, maar als ze deze gevonden hebben hechten zij zich daar enkel aan vast zonder andere acties uit te lokken. Geen vernietiging van ZvH-boodschappers en dus geen verandering in de eiwitniveaus als gevolg van het bericht.

Waarom helpt dit schijnbaar nutteloos ASO ons? Het helpt omdat Marti's team in hun vorige studie had ontdekt dat door binding aan het ZvH-gen bericht, de vastgestelde giftige effecten geblokkeerd werden. Kortom, ze vonden een snuggere methode om het belang van de ZvH-boodschapper te testen.

Toen ze dit speciale ASO injecteerden in de hersenen van muizen met de ZvH stelden zij een daling vast van de effecten van de giftige boodschapper, maar geen wijziging in het ZvH-eiwit zoals zij voorspeld hadden. Verrassend vonden zij ook dat, alhoewel er nog veel ZvH-eiwit aanwezig was, de muizen veel gezonder reageerden.

## Wat betekent dit allemaal?

Dit is werkelijk boeiende wetenschap omdat het zeer zorgvuldig werd uitgevoerd en ons er aan herinnert dat we onze veronderstellingen steeds in vraag moeten stellen. Alle problemen die zo complex zijn als de ZvH hebben waarschijnlijk meerdere oorzaken, en het is volstrekt redelijk te veronderstellen dat zowel de boodschapper als het eiwit gemaakt op basis van het gemuteerde gen giftig kunnen zijn.

Wat betekent dit allemaal voor ZvH-therapiën, en speciaal voor de in uitvoering zijnde huntingtine verlagende studie met ASO's? Zeker zijn we niet, maar intuïtief lijkt het zinvol dat een ASO van het type dat nu getest wordt door Ionis gunstig is voor **beide** types giftige effecten – zowel die veroorzaakt worden door de boodschapper als die veroorzaakt worden door het eiwit. Van vele andere strategieën voor huntingtine verlagings mag worden verwacht dat zij zich ontdoen van de giftige boodschapper én eiwit. En zelfs als sommige toekomstige behandelingen 'slechts' de eiwit-niveaus zouden verminderen zijn we nog steeds vrij zeker dat dit een echt goede zaak zou zijn. Dat is een verademing! Nu Marti en haar team de weg gewezen hebben, kunnen in de toekomst onderzoekers de invloed controleren van nieuw voorgestelde therapieën op beide soorten door de ZvH-mutatie

veroorzaakte toxiciteit.

---

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

---

## **GLOSSARIUM**

**therapieën** behandelingen

**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

---

© HDBuzz 2011-2022. 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://hdbuzz.net)

Gegenereerd op 14 januari 2022 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/230>