

## Vijand aan de poort - huntingtine verstoort het nucleaire transport

Nieuwe deuren geopend in onderzoek: twee recente studies tonen aan dat grenscontrole fout loopt bij de ZvH.

Geschreven door Tom Peskett 3 september 2017 Bewerkt door Dr Jeff Carroll  
Vertaald door Gerda De Coster Origineel gepubliceerd op 21 april 2017

---

**S**pannende nieuwe studies geven aan dat een bepaalde soort van bewegingen verkeerd gaat in de cellen bij de ZvH. Meer concreet hebben onderzoekers geleerd dat het verkeer van en naar de celkern, het controlecentrum, het laat afweten bij de ZvH. Deze bevindingen openen nieuwe mogelijkheden voor het ZvH onderzoek.

### Grenscontrole aan de cellen

In elke cel is een complex zenuwcentrum van informatie opslag en verwerking, de kern van de cel. Rond deze kern is een dubbelwandige rand, een membraan dat het scheidt van de rest van de cel. Het nucleaire membraan laat de kern toe om zijn kostbare inhoud, de molecule van het leven, het DNA te beschermen.

Het DNA is de handleiding voor het maken van eiwitten die de cel nodig heeft om te overleven, te groeien en te delen. Inderdaad, de kern moet informatie ontvangen over de status van de cel, beslissen welke eiwitten moeten worden gemaakt en chemische signalen genaamd **mRNA** (waar de 'm' staat voor messenger=boodschapper), terug doorheen het membraan verzenden, waar het grootste deel van de eiwitproductie wordt uitgevoerd.



*De kern is zo'n belangrijk onderdeel van de cel dat het achter deze sterke dubbelwandige afsluiting wordt gehouden, met een strenge controle aan de ingang en de uitgang.*

In het algemeen moet het nucleaire membraan nuttige chemicaliën toegang verlenen terwijl het potentieel schadelijke chemicaliën, die het DNA dus kunnen beschadigen, de toegang weigeren. Om dit te bereiken hebben de cellen een manier ontwikkeld om het verkeer doorheen het membraan te controleren.

Elke kern is bezaaid met duizenden poriën, die fungeren als toegangspoorten van de kern. Op dezelfde manier als een paspoort een mens toestaat om via een beveiligingspoort een grens te passeren, zullen eiwitten die toegang willen hebben tot de kern van de cel, gewoonlijk een korte sequentie moeten tonen om te kunnen passeren doorheen de porie. Als ze de juiste sequentie kunnen tonen, zal een gespecialiseerd eiwit ze escorteren doorheen de porie. In de cel kost deze beweging energie te vergelijken met het betalen van tolgeld. Het nadeel van zo'n fijn afgestemd grenscontrolesysteem is dat als het gecompromitteerd wordt, het een ramp kan betekenen voor de cel.

Er wordt van uitgegaan dat, als de poriën van de kern ouder worden, zij hun vermogen verliezen om het verkeer selectief te filteren en dit draagt mogelijks bij tot de normale menselijke veroudering. Mensen die mutaties erven, waardoor de vorm van het nucleaire membraan wordt verstoord, verouderen razend snel, een aandoening die bekend staat als **progerie**. Twee recente studies van Amerikaanse teams legden de focus op de ZvH, waar het mutante huntingtine-eiwit grote problemen kan veroorzaken voor het nucleaire transportsysteem.

## Misvormde membranen

In de eerste studie, onder leiding van dr. Jeffrey Rothstein van de Johns Hopkins Universiteit, keken onderzoekers naar hersencellen van verouderende muizen, waarbij bijzondere aandacht werd besteed aan de vormen van de nucleaire membranen. Naarmate de muizen ouder werden, werden de membranen in toenemende mate misvormd waarbij kreukels worden gevormd.

Dan herhaalden zij hun experiment, maar deze keer maakten ze gebruik van ZvH muizen, en vonden dat abnormaliteiten in het nucleaire membraan vaker en op een vroegere leeftijd te zien waren. Belangrijk was dat ze hetzelfde effect zagen als ze de cellen van mensen met en zonder ZvH vergeleken. Deze resultaten tonen aan dat de ZvH de problemen die normaal gezien worden in verouderende cellen, kan versnellen.

“Deze resultaten tonen aan dat de ZvH, de problemen die normaal gezien in verouderende cellen worden gezien, kunnen versnellen. ”

## Schieten op de boodschapper

Om te kijken of de veranderingen in de membraanvorm het transport er doorheen beïnvloedt, keken ze naar de mRNA- niveaus in de kern. Zoals eerder vermeld moet het mRNA de berichten van de kern meenemen door het membraan en naar de rest van de cel brengen.

Normaal gesproken wordt het mRNA gevonden in de buurt van de eiwit producerende machines in de cel, maar zowel in mensencellen als in muizencellen veroorzaakt mutant huntingtine de toename van mRNA in de kern. Dit zou er op kunnen wijzen dat het transport van mRNA doorheen het membraan in de ZvH geblokkeerd zou kunnen zijn.

Hoe zou dit gebeuren? De onderzoekers keken naar twee eiwitten die normaal gesproken rechtstreeks het nucleaire verkeer helpen: Gle1 en RanGAP1. Gle1, is een begeleider die het mRNA door de nucleaire poriën helpt. De tweede, RanGAP1, zorgt ervoor dat er aan de binnenkant van het membraan een energiebron beschikbaar is, zodat de mRNA's die uit de kern komen, de prijs kunnen betalen om door de poriën heen te komen.

Beide eiwitten leken te kleven aan de aggregaten van mutant huntingtine dat gevonden werd in de kern of net buiten de kern van de cel. Hierdoor stoppen ze met de ondersteuning van het mRNA doorheen de porie, wat de opbouw van nucleair mRNA in ZvH cellen zou kunnen verklaren.

Interessant genoeg vonden ze dat het DNA, dat normaal gesproken beschermd wordt door het nucleaire membraan, meer schade heeft verzameld in ZvH cellen. Of dit door de beschadigde kernen of door andere mechanismen is veroorzaakt (zoals die beschreven in dit recente HDBuzz artikel: <https://nl.hdbuzz.net/233>) is echter nog steeds onduidelijk.



*In normaal functionerende cellen is er een strenge controle over wat er in en uit de kern gaat. Om door te mogen dienen proteïnen de juiste signalen te bevatten.*

## Lekkende poriën

In de tweede studie, onder leiding van dr. Clotilde Lagier-Tourenne van het Massachusetts General Hospital, keken onderzoekers ook naar RanGAP1. Ze vonden, net als de eerste studie, dat het plakte aan mutante huntingtine aggregaten.

Vervolgens richtten ze zich op de kern poriën zelf en zagen ze dat de twee eiwitten die deel uitmaken van de poriën, ook aan de huntingtine aggregaten plakten en verspreid waren over de cel in plaats van aan het membraan waar de poriën gelokaliseerd zijn. Dit lijkt er op te wijzen dat de basisstructuur van de poriën in de ZvH gecompromitteerd zou kunnen zijn.

De onderzoekers keken vervolgens naar de eiwitlading die door de porie wordt vervoerd en vonden

dat de lading aan de verkeerde kant van het nucleaire membraan geplaatst was. Dit suggereert dat het filtermechanisme van de poriën wellicht niet effectief kan werken in de ZvH wat tot lekkende poriën leidt.

## Kan het nucleair vervoer naar de kern in de ZvH worden gered?

Tenslotte testten de onderzoekers of ze in hun experimenten het nucleair transport zouden kunnen verbeteren. Zij vonden dat door het kunstmatig verhogen van de niveaus van RanGAP1, het eiwit betrokken bij de energie-tol die vaak nodig is om door de porie te gaan, ze sommige van de negatieve effecten bij ZvH- vliegen zouden kunnen verminderen.

“Het is altijd spannend om een volledig nieuwe manier te ontdekken waar de ZvH problemen in de cellen veroorzaakt, waardoor deuren naar potentiële behandelingen kunnen worden geopend.”

Daarnaast konden ze medicijnen gebruiken die zich richten op het nucleair transport om zo normaal transport doorheen het membraan te herstellen in ZvH-achtige cellen die in het laboratorium waren gekweekt. Bijvoorbeeld, een medicijn genaamd KPT-350, voorkomt dat een van de eiwit escortes dingen uit de kern kan vervoeren. Het geneesmiddel leek het effect van de lekkende poriën tegen te gaan, waardoor het evenwicht tussen de lading binnen en buiten de kern wordt hersteld.

## Samengevat

Het is bemoedigend dat twee teams tot dezelfde belangrijke conclusie komen: de ZvH beschadigt het transport van en naar de celkern en dit vanaf verschillende beginpunten. Beide studies hebben een verscheidenheid aan diermodellen en experimenten gebruikt, waaronder cellen die afkomstig zijn van ZvH patiënten, zodat we vrij zeker kunnen zijn dat de ziekte invloed heeft op het nucleaire transport.

Eén team heeft in principe aangetoond dat nucleaire transportafwijkingen met medicijnen kunnen worden beïnvloed. Deze experimenten werden echter uitgevoerd op cellen die in het laboratorium werden gekweekt en verdere tests moeten worden uitgevoerd om na te gaan of celkern transport in meer realistische systemen zoals diermodellen kan worden gecorrigeerd.

Het is nog onduidelijk hoe de controle van de nucleaire grenzen in de ZvH verstoord wordt. Terwijl deze studies aantonen dat belangrijke onderdelen van het transportmechanisme, zoals RanGAP1 en Gle1, zich kunnen hechten aan de aggregaten van mutant huntingtine in de kern, blijkt uit een andere recente studie dat alleen aggregaten buiten de kern, het nucleair vervoer schaden. Anderzijds tonen deze twee studies in dit artikel aan dat problemen met het nucleaire transport zich kunnen voordoen zonder enige duidelijke aggregaten. In de toekomst zal het belangrijk zijn om de relatie tussen aggregaten en het nucleaire transport te testen.

Het is altijd spannend om een volledig nieuwe manier te ontdekken waarop de ZvH problemen in de cellen veroorzaakt, waardoor deuren naar potentiële behandelingen kunnen worden geopend. Het is zeker dat deze nieuwe bevindingen grotere onderzoeksactiviteit tot gevolg zullen hebben dat gericht is op fouten in het transport naar de nucleus in de ZvH. We kijken er naar uit.

---

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

---

## **VERKLARENDE WOORDENLIJST**

**celkern** deel van de cel dat de genen bevat (DNA)

---

© 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](http://hdbuzz.net)

Gegenereerd op 28 juni 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/237>

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.