

Nieuwe rollen voor huntingtine: een gezond eiwit verwijderen om de functie ervan te begrijpen

Studie suggereert: volledige verwijdering van normaal huntingtine verstoort de hersenfunctie bij volwassenen.

Geschreven door [Dr Leora Fox](#) 11 december 2017 Bewerkt door [Dr Jeff Carroll](#)
Vertaald door [Gerda De Coster](#) Origineel gepubliceerd op 22 september 2017

Sommige technieken die gericht zijn op het verlagen van mutant huntingtine kunnen ook de normale vorm van het eiwit beïnvloeden. Lopend klinisch onderzoek maakt het nog belangrijker om de rol van normaal huntingtine in het volwassen brein te begrijpen. Onderzoekers hebben onlangs het huntingtine gen, gedesactiveerd bij gezonde volwassen muizen van verschillende leeftijden. Ze ontdekten dat dit neurologische en gedragsproblemen kon veroorzaken. Muizen zijn echter niet perfect om de menselijke hersenen na te bootsen en geen enkel huntingtineverlagend medicijn kan het eiwit volledig verwijderen, maar dit onderzoek ondersteunt de noodzaak om voortdurend voorzichtig te zijn bij het testen van geneesmiddelen die het normale huntingtine verlagen.

Wat is de functie van huntingtine?

De mutatie die de ziekte van Huntington veroorzaakt, verandert de instructies voor het maken van een eiwit met de naam huntingtine. Een herhaalde sequentie van letters in dit gen leidt tot een extra lange vorm van het huntingtine eiwit dat schade aan de hersencellen kan veroorzaken bij lange periodes van blootstelling. Een van de meest spannende aanpakken bij het ZvH-onderzoek is *het verlagen van huntingtine* (ook bekend als *genuitschakeling*), met als doel de niveaus van huntingtine eiwit in cellen te verlagen.



Muizen zijn geen mensen, maar onderzoeken bij muizen kunnen belangrijke informatie verschaffen over de rol van huntingtine.

Dierstudies hebben belangrijke voordelen van dit soort technieken aangetoond: het verminderen van mutant huntingtine in de hersenen van ZvH-muizen kan de gezondheid en het gedrag van hun hersenen verbeteren. Rigoureuze experimenten met dieren hebben ondertussen plaatsgemaakt voor klinische proeven met geneesmiddelen die gericht zijn op het ZvH-gen bij mensen. En er zijn meer technieken onderweg voor het verminderen of elimineren van huntingtine. Sommige van deze benaderingen om mutant huntingtine aan te pakken verminderen ook de niveaus van het normale eiwit. Dit geldt ook voor het [huntingtine verlagende geneesmiddel] van Ionis. (<https://nl.hdbuzz.net/243>).

Om deze reden moeten we beter begrijpen wat er met de hersenen gebeurt wanneer huntingtine wordt verwijderd. Daartoe heeft een groep onderzoekers recent genetische technieken gebruikt om huntingtine te verwijderen van volwassen muizen van verschillende leeftijden, en vervolgens hun hersenen en gedrag tot op hoge leeftijd bestudeerd.

Huntingtine tijdens de ontwikkeling en de volwassenheid

Wanneer onderzoekers de functie van een gen willen begrijpen, is hun eerste zet meestal om het te verwijderen. Door te onderzoeken wat er dan mis gaat, krijgen we aanwijzingen over de rol van het eiwit in de cellen. Als je het niet weet waarvoor een broeksriem dient en die vervolgens uit doet waardoor je jeans op je enkels komen te hangen, zal je je waarschijnlijk realiseren waar een riem voor dient.

Wanneer huntingtine in de hersenen van muizen ontbreekt bij de conceptie, veroorzaakt dit reeds vroeg ernstige neurologische problemen. Wanneer huntingtine ontbreekt in het hele lichaam en de hersenen, zullen de muizen vóór de geboorte reeds sterven. Hieruit leiden wetenschappers af dat normaal huntingtine erg belangrijk is tijdens de ontwikkeling, vooral voor de hersenen.

“We moeten meer weten over de gevolgen voor de hersenen als huntingtine verwijderd wordt ”

Er is echter veel minder bekend over de rol van normale huntingtine op volwassen leeftijd. Mutant huntingtine, hoewel gewijzigd, is nog steeds aanwezig en de meeste mensen met de ZvH hebben ook normaal huntingtine. Wat gebeurt er als huntingtine een half leven lang aanwezig is en dan plotseling wordt geëlimineerd? Dat is veel dramatischer dan wat er gebeurt in een onderzoek naar een behandeling met huntingtineverlagende medicijnen. Tot nu toe zijn er veelbelovende rapporten over de veiligheid, op de korte termijn, met betrekking tot het verlagen van huntingtineniveaus bij volwassen mensen. Maar voortgezette dierstudies kunnen helpen om lopende onderzoeken te verwittigen.

Wat gebeurt er als geen huntingtine meer is?

Om te bestuderen wat er gebeurt als huntingtine tijdens de volwassenheid wordt verwijderd, heeft een team van onderzoekers onder leiding van Ioannis Dragatsis van de University of Tennessee een genetisch hulpmiddel gebruikt om de verwijdering van huntingtine in een groot aantal cellen in het hele lichaam precies te regelen. Dit is een techniek waarbij speciaal gemodificeerde muizen worden behandeld met een chemische injectie om een specifiek gen te verwijderen. Dit is nuttig om onderzoekers te helpen bij het begrijpen van de functie van een gen op een bepaald moment in het leven, maar deze specifieke techniek wordt niet ontwikkeld als behandeling voor een menselijke ziekte.

Het is belangrijk om te benadrukken dat deze techniek de productie van het huntingtine-eiwit volledig stopt. Dat is niet wat we verwachten wanneer we patiënten huntingtineverlagende medicijnen geven die ongeveer 50-75% reductie veroorzaken bij de mutante en gezonde eiwitten. De huidige huntingtine verlagende medicijnen, ASO's genoemd, worden ook als afzonderlijke doses gegeven met enkele weken er tussen. Hierbij wordt verwacht dat de normale eiwitproductie tussen deze periodes enigszins normaliseert.

Niettemin gebruikte het team van Dragatsis deze methode om een extreem verlies van huntingtine tijdens de volwassenheid proberen te begrijpen. Ze inactiveerden het huntingtinegen toen de muizen 3, 6 en 9 maanden oud waren. In muisjaren is 3 maanden een beetje zoals een oudere tiener en 9 maanden ongeveer de middelbare leeftijd. Ze onderzochten de natuurlijke levensduur van deze muizen en onderzochten hun hersenen en gedrag in de tijd nauwkeurig.



Verwijdering van huntingtine uit de hersenen van muizen beschadigt de thalamus, een belangrijk schakelstation in de hersenen.

Volledige verwijdering van normaal huntingtine veroorzaakte bij muizen een kortere levensduur, neurologische problemen en problemen met bewegingstaken. Hoe vroeger het gen werd geïnactiveerd, hoe ernstiger de gedragsproblemen, wat suggereert dat huntingtine belangrijk is bij jong volwassenen. Verwijdering van huntingtine veroorzaakte bij de muizen iets kleinere hersenen en algemene tekenen van ontsteking. Ondanks

gedrags- en neurologische problemen bevatten hersengebieden die normaal gesproken zijn aangetast door de ZvH, het striatum en de cortex, geen beschadigde zenuwcellen. Dit is bemoedigend, aangezien deze gebieden de belangrijkste focus zijn voor huntingtineverlagende geneesmiddelen in klinisch onderzoek.

Een nieuwe rol voor huntingtine en tegenstrijdige resultaten

Het is moeilijk om de exacte oorzaak te achterhalen van de neurologische problemen die ontstonden nadat huntingtine werd verwijderd bij muizen, maar de onderzoekers vonden enkele interessante aanwijzingen. Ze stelden vast dat hersencellen in het gebied van de thalamus problemen hadden met de verwerking en het gebruik van ijzer, wat leidde tot de opbouw van ijzer en calcium in cellen. De thalamus is een belangrijke doorgeefluik in de hersenen en vaak een belangrijke schakel in het overbrengen van berichten van het ene gebied naar het andere. IJzer is een mineraal dat essentieel is voor het genereren van energie in de hersenen en het verzekeren van een soepele overdracht van zenuwimpulsen. Het is niet precies duidelijk hoe huntingtine helpt bij het efficiënte gebruik van ijzer in de thalamus. Echter, de neurologische problemen die veroorzaakt worden door het verstoren van dit pad, wijzen op een mogelijk belangrijke rol van huntingtine in het ouder wordende brein.

Een andere recente studie van het laboratorium van Xiao-Jiang Li aan de Emory University gebruikte een vergelijkbare (maar niet precies dezelfde) techniek om huntingtine bij muizen te verwijderen op de leeftijd van 2, 4 en 8 maanden. Dit was gevaarlijk bij de jongste muizen; het leidde tot een vroege dood door falen van een spijsverteringsorgaan dat de pancreas wordt genoemd. Het verwijderen van huntingtine in muizen ouder dan 4 maanden bleek echter geen neurologische problemen te veroorzaken. Dit is een schril contrast met het werk van het laboratorium van Dragatsis.

Een mogelijke verklaring is dat de muizen in het Dragatsis project om te beginnen al ongewoon waren, in die zin dat ze slechts één kopie van het huntingtine-gen hadden, in plaats van de gebruikelijke twee. Dat betekent dat ze tijdens de ontwikkeling minder huntingtine produceerden, waardoor de hersenen mogelijk vatbaarder waren voor de uitschakeling van het gen later.

“We zullen voorzichtig moeten blijven met het verwijderen of verlagen van normale huntingtine bij mensen ”

Dit soort tegenstrijdige resultaten kunnen verwarrend zijn, maar het is uiteindelijk leerzaam om de verschillen tussen parallelle studies te onderzoeken. De kleine discrepanties die tot deze verschillende resultaten leiden, stellen ons in staat meer informatie te verzamelen over de onderliggende biologie.

De boodschap

Belangrijk is dat beide studies suggereren dat we onze huidige voorzichtige aanpak moeten voortzetten bij het verlagen van het normale huntingtine in testen bij mensen. Een andere optie is het nastreven van “allel specifieke” therapieën, die specifiek gericht zijn tegen het mutante huntingtine terwijl de normale vorm onaangeroerd blijft. Deze benadering wordt gebruikt door WAVE Life Sciences, een bedrijf dat werkt aan de ontwikkeling van allel specifieke huntingtineverlagende medicijnen voor de ZvH.

Het is echter essentieel om opnieuw te benadrukken dat de experimentele techniek die bij deze muizen wordt gebruikt, het permanent verwijderen van huntingtine over het hele lichaam en de hersenen, zeer verschilt van de klinische benadering van het tijdelijk verlagen van huntingtine in geselecteerde delen van de hersenen. In de huntingtine verlagende test die momenteel aan de gang is, is de behandeling omkeerbaar en worden de deelnemers zorgvuldig gecontroleerd op veiligheid. Onomkeerbare vormen van genbewerking bij de ZvH, zoals CRISPR -Cas9, vereisen nauwgezette, langdurige onderzoeken vooraleer ze naar de kliniek kunnen worden gebracht.

Als de korte toedieningsperiodes voor het huntingtineverlagende medicijn worden verlengd, zullen artsen waakzaam moeten blijven en gegevens moeten verzamelen die essentieel zijn om te bepalen of de behandeling veilig en effectief is. Ondertussen kunnen de verschillende benaderingen bij dieren ons begrip van de biologie achter de medicijnen die al in de kliniek zijn, verdiepen.

Dit artikel is bijgewerkt op 26 september 2017, in reactie op de feedback van lezers, om de belangrijke verschillen te verduidelijken tussen totale verwijdering van huntingtine bij muizen en gedeeltelijke vermindering door huntingtineverlagende medicijnen.

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

GLOSSARIUM

klinisch onderzoek zeer zorgvuldig geplande experimenten, ontworpen om specifieke vragen te beantwoorden omtrent het effect van een medicijn op mensen

huntingtine-eiwit eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

genuitschakeling benadering om de ZvH te behandelen door gebruik te maken van specifieke moleculen die de cellen bevelen om het schadelijke huntingtine-eiwit niet te produceren

therapieën behandelingen

ontsteking activatie van het immuunsysteem waarvan gedacht wordt dat het betrokken is bij ziekteproces van de ZvH.

CRISPR systeem om DNA met grote nauwkeurigheid te bewerken

ASO's een soort gen-uitschakelbehandeling waarin speciaal ontworpen DNA-moleculen worden gebruikt om een gen het zwijgen op te leggen
allel een van de twee kopieën van een gen

© HDBuzz 2011-2021. 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 10 april 2021 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/246>