

Kunnen moleculaire handboeien het huntington-eiwit verminderen?

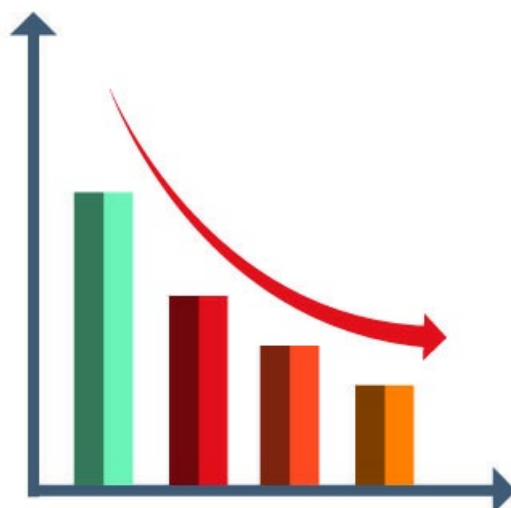
Onderzoekers hadden verrassend veel geluk toen ze zochten naar een medicijnmolecule om mutant huntingtine te verzamelen in een moleculair afvalsysteem

Geschreven door Dr Tamara Maiuri 15 februari 2020 | Bewerkt door Professor Ed Wild
Vertaald door Gerda De Coster | Origineel gepubliceerd op 12 november 2019

Verschillende benaderingen worden gebruikt om de hoeveelheid van het toxische huntingtine-eiwit te verlagen als een manier om de ziekte van Huntington te behandelen. Onlangs rapporteerde een studie een nieuwe strategie die helpt huntingtine te markeren om te verwijderen uit de cel. Deze aanpak bevindt zich in de vroegste stadia en vereist meer testen, maar het concept zal zeker verder worden onderzocht.

Het probleem in de kiem smoren

Het enige goede dat we kunnen zeggen over de ziekte van Huntington is dat we, in tegenstelling tot veel andere neurodegeneratieve ziekten, de exacte schuldige kennen: het huntingtine-gen. Iedereen heeft het huntingtine-gen, maar mensen met de ZvH hebben een expansie in een van hen.



Omdat we de exacte oorzaak van de ZvH kennen, hebben veel behandelingsmethoden tot doel het probleem in de kiem te smoren: de hoeveelheid toxisch mutant huntingtine-eiwit verlagen.

Het huntingtine-gen fungeert als een recept voor het huntingtine-eiwit, dat veel taken heeft in de cel. Wanneer een persoon een gemuteerd huntingtine-gen erft, is er een overeenkomstige mutatie in hun huntingtine-eiwit. Om redenen die we nog niet volledig begrijpen, is dit 'mutante' eiwit giftig voor hersencellen.

Omdat we de exacte oorzaak van de ZvH kennen, hebben veel behandelingsmethoden tot doel het probleem in de kiem te smoren: de hoeveelheid toxisch mutant huntingtine-eiwit verlagen. De meest geavanceerde van deze benaderingen zijn al in klinische testfasen. (lees [hier](#) meer over). Maar onderzoekers stoppen daar niet, veel andere benaderingen worden onderzocht (lees [hier](#) meer over).

Een nieuwe aanpak

Een studie gepubliceerd in het tijdschrift Nature in november 2019 rapporteerde een mogelijke nieuwe manier om het gehalte aan mutant huntingtine te verlagen. Onderzoekers richtten zich op een van de afvalbeheerssystemen van de cel, genaamd 'autofagie'. Autofagie is een geordende manier voor cellen om onnodige of beschadigde onderdelen te recycleren. De ongewenste delen worden opgeslokt door grote zakken met spijsverteringssappen en afgebroken, net zoals vuilniszakken die op de stoeprand achterblijven, in een vuilniswagen worden gegooid en afgevoerd.

Stel je voor dat we een set moleculaire 'handboeien' hadden die het gemuteerde huntingtine-eiwit aan de vuilniswagen kon vastbinden? Dan zou het altijd worden opgeruimd, zonder dat het zich zou ophopen en problemen in de cel veroorzaken. Dat is precies wat een onderzoeksteam uit Shanghai wil uitzoeken.

“Stel je voor dat we een set moleculaire 'handboeien' hadden die het gemuteerde huntingtine-eiwit aan de vuilniswagen konden vastbinden? Dan zou het altijd worden opgeruimd, zonder dat het zich zou ophopen en problemen in de cel veroorzaken.”

Moleculaire handboeien met de juiste pasvorm

Het team begon zijn zoektocht met een lijst van bestaande kandidaat-geneesmiddelen, -bijvoorbeeld door de FDA goedgekeurde medicijnen en natuurlijke remedies. Dit wordt een **geneesmiddelenbibliotheek** genoemd. Ze persten elk van die kleine moleculen op kleine, strak gerangschikte puntjes in een rooster, op een glazen schaal.

Daarna wendden ze zich tot een eiwit genaamd **LC3**, dat belast is met het opruimen van afval dat bestemd is om te worden verwijderd uit de cel. LC3 is zoals de vuilnisman die achter de vrachtwagen loopt, methodisch vuilniszakken in de buurt opraapt en in de pers dumpst.

In de studie werd het LC3-eiwit over de schaal met kleine moleculen verspreid in de hoop dat enkele van die kleine moleculen in de LC3-vorm zouden passen, en er zich zouden aan vastklikken zodat LC3 op de schaal zou blijven kleven.

Hetzelfde proces werd vervolgens uitgevoerd met mutant huntingtine, waarbij enkele van de kleine moleculen met de juiste vorm, zich vastklikken en mutant huntingtine aan de schaal bonden.



LC3 is zoals de vuilnisman die achter de vrachtwagen loopt, methodisch vuilniszakken in de buurt opraaft en in de pers dumpst.

Een mooie licht weerkaatsende techniek werd vervolgens gebruikt om eventuele punten op de schaal te detecteren die **beide** eiwitten hadden gevangen: mutant huntingtine **en** LC3. De moleculen in deze stippen waren de eerste kandidaat-moleculaire handboeien die mutant huntingtine konden koppelen aan de LC3-vuilnisman.

Om het zoeken verder te verfijnen, werd ook normaal (niet-gemuteerd) huntingtine-eiwit over de schaal geleid, met als doel alle moleculen *uit te sluiten* die zich aan normaal huntingtine binden. De reden hiervoor is dat normaal huntingtine veel belangrijke functies in de cel heeft. Het is dus logisch om te zoeken naar geneesmiddelen die selectief het toxische mutante huntingtine verlagen, waardoor normaal huntingtine met rust gelaten wordt.

Hoewel het onderzoeksteam begon met een relatief korte lijst van kleine moleculen voor een studie van dit type, hadden ze blijkbaar het geluk om niet één maar twee moleculen te vinden die hechten aan mutant huntingtine zowel als aan LC3. Op basis van de chemische structuren van deze 'hits' werden vervolgens nog twee potentiële mutante huntingtine-LC3-handboeien toegevoegd zodat het totaal op vier kwam.

Helpen de handboeien om zich te ontdoen van huntingtine?

De kandidaat-moleculen werden eerst getest in cellen gekweekt in een schaalpje. Van hersencellen in muismodellen over huidcellen van ZvH-patiënten tot ZvH-patiëntencellen die tot neuronen werden omgevormd, de moleculen leken de hoeveelheid mutant huntingtine te verlagen terwijl ze het normale huntingtine met rust lieten. Hetzelfde gold voor een fruitvliegmodel van de ZvH en drie van de vier kandidaten verminderden zelfs het gemuteerde huntingtine wanneer ze in de hersenen van muizen met het ZvH-model werden geïnjecteerd.

ZvH-patiëntencellen die in een schaalpje worden opgekweekt tot neuronen sterven meestal gemakkelijker dan cellen van een persoon zonder ZvH. De kandidaat-kleine moleculen verbeterden dit enigszins en verhoogden ook de levensduur en het klimvermogen van fruitvliegjes in het ZvH-model. In het muismodel werden ook enkele ZvH-achtige symptomen beter.

“De handboeienmoleculen moeten worden getest door een onafhankelijk team onderzoekers, om te controleren of ze zo goed zijn als ze klinken en om te controleren op mogelijke nadelen die het eerste team misschien heeft gemist.”

Betekent dit dat we een behandeling voor de ZvH hebben?

Zoals we hier bij HDBuzz vele malen hebben herhaald, zijn mensen geen muizen en tot nu toe heeft elk potentieel medicijn dat bij muizen werkte, bij mensen gefaald. De opwinding bij deze studie ligt in het idee om mutant huntingtine aan het afvalsysteem voor cellulair afval te binden, een idee dat zeker zal worden opgevolgd en verfijnd naarmate het onderzoek vordert.

Het is ook een aanpak die heel goed zou kunnen werken in combinatie met andere testen die reeds in uitvoering zijn. Juist zoals een bad sneller leegloopt als je de kraan toedraait en de stop eruit trekt, zo kan het verminderen van de productie van huntingtine-eiwit en het versnellen van de verwijdering ervan uit cellen een krachtige combinatie zijn.

Eén ding dat de wenkbrauwen doet fronsen bij ZvH-medicijnenjagers over dit onderzoek is het gelukkig toeval om twee moleculen te vinden die deden wat ze wilden, ook al was de bibliotheek waarmee ze begonnen niet enorm. Dat betekent niet dat de resultaten onwaar zijn, maar het zou kunnen betekenen dat de handboeientest gemakkelijker te doorstaan was dan ze dachten. Als dat zo zou zijn, kunnen er onverwachte “niet-bedoelde” effecten zijn als de moleculen die ze hebben gevonden over het algemeen plakkerig zijn en toevallig meer aan mutant huntingtine en LC3 blijven plakken dan aan gezond huntingtine.

Dit alles vraagt om wat een van onze bijzonder slimme vrienden ‘orthogonale validatie’ noemde. Dat betekent dat de handboeienmoleculen moeten worden getest door een onafhankelijk team onderzoekers, om te controleren of ze zo goed zijn als ze klinken en om te controleren op mogelijke nadelen die het eerste team misschien heeft gemist.

Aangezien de moleculaire handboeien die in dit onderzoek zijn geïdentificeerd overal beschikbaar zijn voor ZvH-onderzoekers, kun je er zeker van zijn dat ze aan laboratoriumtechnieken over de hele wereld worden toegevoegd.

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

GLOSSARIUM

neurodegeneratieve ziekte veroorzaakt door progressieve dysfuncties en dood van hersencellen (neuronen).

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

© HDBuzz 2011-2025. 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 29 maart 2025 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/276>