

Het reguleren van herhalingen: het verkrijgen van controle over het aantal CAG-herhalingen kan de progressie van de ziekte van Huntington vertragen.

Veel ziekten worden veroorzaakt door repetitieve DNA-sequenties. Het begrijpen van de regulatie van deze repetitieve sequenties kan de sleutel zijn tot het ontwikkelen van therapieën voor de ziekte van Huntington.



Bewerkt door [Dr Jeff Carroll](#) 19 december 2023

Geschreven door [Dr Sarah Hernandez](#) Vertaald door [Gabrielle Donné-Op den Kelder](#)
Origineel gepubliceerd op 30 november 2023

‘Somatische expansie’ is een veelbesproken onderwerp in het onderzoek naar de ziekte van Huntington. Het is een proces waarbij CAG-herhalingen in sommige cellen tijdens het verouderingsproces langer worden. Men denkt dat dit proces bepaalt wanneer de eerste symptomen van de ziekte van Huntington zich manifesteren. Een groep onderzoekers uit Toronto, Canada, heeft onlangs eiwitten geïdentificeerd die mogelijk een belangrijke rol spelen bij het reguleren van dit proces. Begrijpen hoe deze eiwitten somatische expansie reguleren bij de ziekte van Huntington kan de sleutel zijn tot het ontwikkelen van therapieën voor ziekten met CAG-herhalingen.

Herhaling is het sleutelwoord

De ziekte van Huntington (ZvH) wordt aangeduid als een ‘CAG-repeat expansieziekte’. De ziekte wordt veroorzaakt door een toename van het aantal CAG-herhalingen in het huntingtine-gen. Iedereen heeft het huntingtine-gen; eigenlijk heeft iedereen zelfs een zich herhalende CAG-sequentie binnen het huntingtine-gen. Het verschil is dat mensen die de ziekte van Huntington ontwikkelen *meer* CAG’s in hun huntingtine-gen hebben dan mensen zonder deze ziekte.



De CAG-herhaling die de ziekte van Huntington veroorzaakt, wordt in de loop van de tijd groter in hersencellen - iets dat 'somatische expansie' wordt genoemd. Inzicht krijgen in de eiwitten achter somatische expansie kan therapieën voor huntington dichterbij brengen.

Maar de ziekte van Huntington is niet de enige ziekte die wordt veroorzaakt door CAG-herhalingen. Er zijn meer dan 70 verschillende aandoeningen die verband houden met afbraak van zenuwcellen en worden veroorzaakt door zich herhalende DNA-sequenties! In zekere zin is dit positief omdat we daardoor naar het onderzoek van deze andere ziekten kunnen kijken en mogelijk overeenkomsten kunnen vinden waardoor we meer leren over de ziekte van Huntington.

'Somatische instabiliteit', ook wel 'somatische expansie' genoemd, is een veelvoorkomend aspect bij ziekten veroorzaakt door zich herhalende DNA-sequenties. Dit is een biologisch fenomeen waarbij een repetitieve DNA-sequentie in sommige cellen groter wordt naarmate iemand ouder wordt. Deze voortdurende toename van de ziekte-veroorzakende CAG-sequentie bij huntington wordt verondersteld bij te dragen aan een versnelde ziekteprogressie. HDBuzz schreef eerder over somatische expansie (lees hierover meer in <https://en.hdbuzz.net/350>).

Bij de ziekte van Huntington vindt somatische expansie van de CAG-herhalingen in het huntingtine-gen vooral plaats in hersencellen, en specifiek in hersencellen die, naarmate iemand ouder wordt, kwetsbaarder worden voor afsterven. Recent wetenschappelijk onderzoek suggereert dat als we grip kunnen krijgen op de voortdurende uitbreiding van CAG's in het huntingtine-gen, we mogelijk hersencellen gezond kunnen houden en het zichtbaar worden van symptomen kunnen uitstellen. In een ideale wereld zou dat zelfs kunnen leiden tot het voorkomen van symptomen. Maar om dat te bereiken, moeten we eerst de complexe biologische details achter somatische expansie bij de ziekte van Huntington zien te begrijpen.

Hoe vindt toename van CAG's plaats?

DNA bestaat uit twee complementaire strengen genetisch materiaal en vormt een dubbele helix. Dit roept mogelijk beelden op van een zacht ronddraaiend, verstrengeld lint uit een biologies van groep 8. Elke streng bevat letters van de genetische code C, A, G of T, die

als legosteentjes in elkaar grijpen met de genetische code op de complementaire streng.

Wanneer cellen een eiwit moeten maken dat gecodeerd wordt door een bepaald gen, dan worden de DNA-strengen afgewikkeld en worden de legosteentjes ontsloten. Nadat het eiwit is gemaakt, klikken de DNA-strengen weer aan elkaar vast, waarbij complementaire strengen hun oorspronkelijke alfabetische partners vinden.

“Opkomend wetenschappelijk onderzoek lijkt te suggereren dat als we grip kunnen krijgen op de voortdurende expansie van CAG’s in het huntingtine-gen, we mogelijk in staat zijn om hersencellen gezond te houden en het zichtbaar worden van symptomen te vertragen. ”

Echter, wanneer het DNA een repetitieve sequentie bevat, zoals een lange reeks zich herhalende CAG’s, dan kan het lastig zijn om precies te onderscheiden welk legosteentje waar terecht is gekomen. Dit kan ertoe leiden dat een deel van de genetische code foutief uitgelijnd raakt en overeenkomt met de complementaire streng een stukje verder dan waar het zou moeten. Dit creëert een lusvormige structuur - één DNA streng is mooi recht en de andere heeft een ‘uitgelust’ stukje DNA zonder partner. Dit is zeer ongewenst in celbiologie...

Er is een reden waarom je geest, op het moment dat de term ‘dubbele helix’ wordt genoemd, zich het gladde, verstrengelde lint voorstelt. DNA-strengen binden namelijk *altijd* aan hun complementaire partner. DNA is nooit enkelstrengs. Wanneer dit wel het geval is, grijpen eiwitten onmiddellijk in door stukjes DNA uit te knippen of toe te voegen aan de ‘uitgeluste’ structuur die de elegante, gedraaide en natuurlijke vorm van DNA bedreigt.

Om ervoor te zorgen dat DNA-strengen weer perfect overeenkomen met hun alfabetische partners, worden vaak extra letters toegevoegd - vergelijkbaar met het toevoegen van extra legosteentjes om ervoor te zorgen dat elk stukje overeenkomt met een bijpassende stukje aan de andere kant van de helix. Dit zorgt ervoor dat beide DNA-strengen aan elke zijde overeenkomstige partners hebben. Voor het huntingtine-gen kan dit betekenen dat er extra CAG-herhalingen worden toegevoegd en dat de uitbreiding van CAG-herhalingen toeneemt. Het resultaat is vaak dat symptomen van de ziekte van Huntington op een jongere leeftijd zichtbaar worden. Inzicht in hoe de cel het besluit neemt om DNA-letters eruit te knippen of toe te voegen aan een lusvormige structuur, kan de sleutel zijn tot het begrijpen van somatische expansie en het beheersen ervan.

Het nemen van beslissingen op cellulair niveau

Onderzoekers van het ‘Hospital for Sick Children’ (SickKids) in Toronto, Canada hebben recent eiwitten geïdentificeerd die een sleutelrol spelen in het cellulaire beslissingsproces om DNA weg te knippen of toe te voegen aan uitgeluste structuren. Dit werk, onder supervisie van dr. Terence Gall-Duncan en onder leiding van dr. Christopher Pearson, werd

onlangs gepubliceerd in het prestigieuze wetenschappelijke tijdschrift Cell. Het werk van het team bij SickKids draagt bij aan ons begrip van somatische instabiliteit bij de ziekte van Huntington, terwijl het onderzoek ook eiwitten identificeert die doelwit kunnen zijn voor het ontwikkelen van therapeutische behandelingen.

Het onderzoeksteam heeft de wetenschap achter een eiwit genaamd RPA (replicatie-eiwit A) ontrafeld. De taak van RPA in de cel is om te binden aan DNA wanneer de dubbele helix is afgewikkeld en het enkelstrengs is geworden. Er is ook een andere versie van RPA die uniek is voor mensen en apen; deze alternatieve versie van RPA wordt Alt-RPA genoemd. Beide versies, zowel RPA als Alt-RPA, binden aan DNA-uitgeluste structuren, vergelijkbaar met degenen die ontstaan wanneer CAG's in het huntingtine-gen hun partner niet kunnen vinden op het moment dat de DNA-strengen zijn gescheiden.



Als elke DNA-bouwsteen wordt vertegenwoordigd door een stukje lego van een andere kleur, dan zijn ze gemakkelijk weer bij elkaar te passen als je de twee strengen uit elkaar getrokken hebt. Maar wanneer je er 35 of meer van dezelfde kleur op een rij hebt, dan kan je uit het oog verliezen welk lego-blokje van de ene streng hoort bij welk lego-blokje van de andere streng. Hetzelfde gaat op wanneer DNA uit elkaar valt en zich opnieuw vormt - repetitieve DNA-sequenties kunnen dan verkeerd uitgelijnd raken.

De experimenten in dit nieuwe artikel tonen aan dat wanneer cellen meer Alt-RPA hebben, de CAG-uitbreidingen groter worden. Maar wanneer de standaardversie van RPA aanwezig is, worden er minder CAG-uitbreidingen toegevoegd. Het lijkt er dus op dat Alt-RPA op cellulair niveau de beslissing neemt om DNA toe te voegen aan uitgeluste structuren, terwijl RPA de beslissing neemt om te knippen!

Interessant aan deze ontdekking is ook dat Alt-RPA alleen wordt gevonden bij apen en mensen en wel met zeer hoge concentraties bij mensen - de enige soort waarbij de ziekte van Huntington voorkomt. Dit kan mogelijk een oorzaak zijn waarom huntington specifiek en uitsluitend mensen treft.

Het onderzoeksteam voerde een grootschalige studie uit om andere eiwitten te identificeren waarmee RPA en Alt-RPA een interactie aangaan. Ze ontdekten dat Alt-RPA specifiek een interactie aangaat met eiwitten die de instabiliteit van CAG-herhalingen reguleren! Het eiwit MSH3 was een van de opvallendste eiwitten die een specifieke interactie met Alt-RPA aangaan.

MSH3 is een belangrijke regulator van de leeftijd waarop de symptomen beginnen bij de ziekte van Huntington. Het werd oorspronkelijk geïdentificeerd uit monsters die werden verstrekt door duizenden huntingtonfamilies voor een studie genaamd Gem-HD. De aanwezigheid van veel monsters van huntingtonfamilies, afkomstig van studies zoals Gem-HD en Enroll-HD, heeft bijgedragen aan een snelle identificatie van genen die de beginleeftijd van het zichtbaar worden van symptomen beïnvloeden, zoals het MSH3-gen. Het nieuwe onderzoek van het SickKids-team zou kunnen bijdragen aan het begrip van hoe MSH3 helpt om de somatische expansie in het huntingtine-gen te controleren.

Het SickKids-team testte het effect van veranderende niveaus van RPA bij muizen met spinocerebellaire ataxie (SCA1), een ziekte die net als huntington veroorzaakt wordt door een verlengde CAG-herhaling. Toen ze de niveaus van de standaardhoeveelheid van RPA verhoogden, verbeterden de symptomen van de SCA1-muizen, inclusief de instabiliteit van hun CAG-herhalingen.

Wat betekent dit voor de ziekte van Huntington?

“Ze hebben ontdekt dat Alt-RPA een specifieke interactie aangaat met eiwitten die de instabiliteit van CAG-herhalingen reguleren!”

Er zijn verschillende bedrijven die momenteel werken aan mogelijke medicijnen ter behandeling van de ziekte van Huntington en die zich richten op MSH3 als een middel om somatische instabiliteit te beïnvloeden. Voyager Therapeutics werkt aan de ontwikkeling van een onschadelijk virus dat zich richt op MSH3 en dat in het bloed geïnjecteerd kan worden om zo de hersenen te bereiken. LoQus23 Therapeutics richt zich ook op MSH3 met

behulp van kleine moleculen die als pil ingenomen kunnen worden. Pfizer is ook op de MSH3-trein gesprongen en test medicijnen om vervolgens klinische studies te kunnen starten.

De nieuwe resultaten van het SickKids-team betekenen nog niet dat RPA of Alt-RPA meteen aan het arsenaal van medicijnen toegevoegd kunnen worden. De resultaten moet nog steeds getest worden bij muizen met de ziekte van Huntington om te zien of veranderingen in deze beide eiwitten ook een positief effect hebben op gedrag en moleculaire effecten bij huntington. Echter, ze brengen de onderzoekswereld wel dichterbij het begrijpen van het precieze mechanisme dat somatische instabiliteit aanstuurt. Het exact kennen van hoe de cel besluit om DNA toe te voegen of te knippen wanneer er een uitgeluste structuur wordt gevormd, opent de deur voor het ontwerpen van meer onderzoeksmiddelen om in klinische proeven te testen, en niet alleen degenen die gericht zijn op MSH3.

Sarah is een medewerker van de Hereditary Disease Foundation, die financiering heeft verstrekt of momenteel verleent aan verschillende onderzoekers die vermeld staan in deze publicatie. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...

GLOSSARIUM

spinocerebellaire ataxie Een familie van ziekten die leiden tot karakteristieke bewegingsaandoeningen. Veel soorten spinocerebellaire ataxie worden veroorzaakt door dezelfde soort mutatie als bij de ZvH, een CAG-toename.

therapieën behandelingen

© HDBuzz 2011-2024. 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 6 januari 2024 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/353>