

# Director's cut: hoe CAG-herhalingen de bewerking van genetische berichten veranderen

Wetenschappers hebben onlangs ons begrip vergroot van hoe repetitieve sequenties in het DNA de creatie en bewerking van genetische boodschappermoleculen in cellen kunnen verstoren, en hoe dit leidt tot de productie van schadelijke eiwitten.

Geschreven door [Lucy Coupland](#) | 30 mei 2024 | Bewerkt door [Dr Rachel Harding](#)  
Vertaald door [Gerda De Coster](#) | Origineel gepubliceerd op 26 maart 2024

---

**L**ange, zich herhalende reeksen CAG-letters in de DNA-code worden in verband gebracht met ten minste twaalf genetische ziekten, waaronder de ziekte van Huntington (ZvH). Een groep wetenschappers in Massachusetts (VS) heeft onlangs een nieuwe genetische strategie ontwikkeld om te bestuderen hoe CAG-herhalingen ertoe kunnen leiden dat schadelijke eiwitten in cellen worden aangemaakt, waardoor deze ongezond worden. Ze toonden aan dat verlengde CAG-herhalingen kunnen interfereren met een proces dat 'splicing' (splitsing) wordt genoemd, waarbij genetische boodschappermoleculen worden opgedeeld en georganiseerd voordat ze in eiwitten worden omgezet.

## CAG-herhaling

Ons DNA is een genetische code die instructies bevat voor het aanmaken van duizenden verschillende eiwitten, de moleculaire machines die onze cellen besturen. Deze code bestaat uit vier bouwstenen of 'basen': C, A, G en T. Het DNA is gerangschikt als een gedraaide ladder met twee DNA-strengen elk gemaakt van een reeks basen en samengebonden in een helix. De basen op één DNA-streng koppelen zich met basen op de tegenoverliggende DNA-streng en vormen zo de 'sporten' van de ladder.



*DNA is gestructureerd als een ladder met twee strengen genetisch materiaal die samengebonden zijn in een dubbele helix, elk bestaande uit een reeks letters van de genetische code. Letters op één DNA-streng vormen paren met letters op de tegenoverliggende streng en vormen de 'sporten' van de ladder*

De ZvH staat bekend als een 'CAG repeat expansion ziekte'. Iedereen heeft een repetitieve reeks CAG-DNA-letters in zijn huntingtine-gen, maar mensen die de ZvH ontwikkelen, hebben meer dan 36 CAG-herhalingen. Het aantal CAG-herhalingen kan in de loop van de tijd toenemen, wat herhalingsexpansie wordt genoemd. Dit lijkt vooral te gebeuren in cellen die het meest aangetast worden bij de ziekte, zoals hersencellen.

Als we precies kunnen begrijpen hoe een langere CAG-herhaling cellen ziek maakt, kunnen we hersencellen mogelijk gezond houden en uitstellen wanneer de huntingtonsymptomen optreden. Er zijn ook andere ziekten die worden veroorzaakt door verlenging van CAG-herhalingen, waaronder spinocerebellaire ataxie en myotone dystrofieën. We kunnen meer leren over wat er bij de ZvH gebeurt door overeenkomsten te zoeken met wat er gebeurt in cellen die door deze andere ziekten worden getroffen.

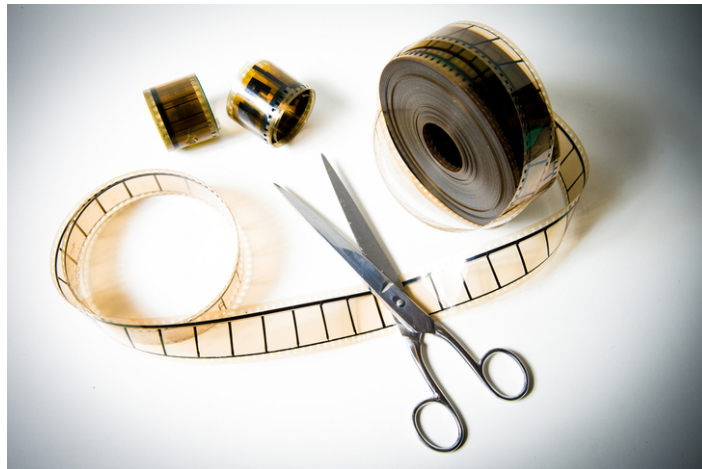
## **Scènes monteren in het genetische script**

Wanneer een cel een eiwit wil aanmaken dat door een bepaald gen wordt gecodeerd, rollen de twee DNA-strengen zich af, plooien zich open en scheiden zich van elkaar. Cellulaire machines lezen vervolgens de geopende DNA-basiscode en maken er een kopie van, een zogenaamde RNA-boodschappermolecule, een beetje zoals het maken van een fotokopie van een recept uit een kookboek.

Voordat er RNA-boodschappermoleculen door de volgende reeks cellulaire machines worden gelezen om het overeenkomstige eiwit aan te maken, moet er een essentieel proces plaatsvinden. Zoals bij een film de onnodige scènes geknipt worden om een gepolijste

versie te maken, wordt in dit proces de RNA-boodschap bewerkt om alle overbodige stukjes genetische code te verwijderen die uit DNA zijn gekopieerd en die eigenlijk niet nodig zijn om een eiwit aan te maken. Dit proces wordt 'splicing' genoemd, waarbij de onbewerkte RNA-boodschappermolecule in een, beknoptere boodschap wordt omgezet. Tijdens het splitsen worden niet-essentiële delen van het onbewerkte bericht verwijderd en worden de belangrijke delen die overblijven aan elkaar geplakt om zo het 'volwassen' RNA te produceren. Dit uiteindelijke volwassen RNA-product bevat alleen de noodzakelijke instructies die de cel nodig heeft om eiwitten aan te maken.

## **Uitgebreide CAG-herhalingen kunnen genetische plotwendingen veroorzaken**



*RNA-splitsing is een cruciaal proces in cellen waarbij bepaalde delen van een RNA-boodschappermolecule worden uitgesneden en verwijderd, terwijl de resterende segmenten weer met elkaar worden verbonden. Deze laatste RNA-boodschap bevat alleen de noodzakelijke instructies die de cel nodig heeft om een eiwit aan te maken. Zie het als het bewerken van een filmrol, waarbij ongewenste scènes worden weggesneden en de resterende scènes worden gecombineerd om de uiteindelijke film te maken.*

Bij ziekten veroorzaakt door uitdijende CAG's wordt de CAG-herhaling in het DNA gekopieerd naar de RNA-boodschap waardoor abnormale eiwitten kunnen worden aangemaakt. In het geval van de ZvH wordt er een extra lange versie van het huntingtine-eiwit gemaakt. Een groep wetenschappers onder leiding van dr. Jain in Cambridge, Massachusetts, heeft eerder ontdekt dat herhaalde RNA-berichten, samen met de eiwitten die ervan worden gemaakt, giftige klonters in cellen vormen die ernstige schade kunnen veroorzaken.

Om precies te achterhalen hoe langere CAG-herhalingen de productie van schadelijk RNA en eiwitten veroorzaken, hebben Rachel Anderson en collega's binnen het Jain-team onlangs een slimme nieuwe methode ontwikkeld om in detail te kijken naar de precieze genetische boodschap in RNA-moleculen die grote CAG-herhalingen bevatten. Interessant is dat ze ontdekten dat CAG-herhalingen in het RNA ervoor zorgen dat er fouten worden gemaakt tijdens het splitsen van deze RNA-boodschappermolecule. Uitgebreide CAG-

herhalingen in RNA zorgen ervoor dat andere delen van de boodschappermolecule, soms ver weg van de CAG-herhaling zelf, tijdens het splitsen in of naast de herhaling worden geknipt en geplakt.

Hier kan de uitgebreide CAG-herhaling fungeren als de aankondigingen aan het begin van een film waarin de laatste scènes van de film per ongeluk in de verkeerde volgorde worden ingevoegd. Wanneer dit gebeurt, is de plot van de film niet langer logisch. Op dezelfde manier heeft de uiteindelijke RNA-boodschap niet zoveel betekenis wanneer andere delen van genetische informatie tijdens het splitsen in de CAG-herhaling worden ingevoegd. Dit leidt tot de creatie van veel verschillende, herhaling bevattende, volwassen RNA's met onverwachte sequenties.

De onderzoekers ontdekten dat hoe langer de CAG-herhaling in de RNA-boodschap was, hoe meer foutieve splitsingen er optraden. Dit is interessant omdat het aantal CAG's bij de ZvH een indicatie geeft over de leeftijd waarop de symptomen beginnen en de snelheid waarmee ze zich ontwikkelen. De onderzoekers toonden aan dat wanneer ze alle splitsingen in cellen stopten met behulp van een chemische stof, herhalende RNA-berichten geen klonters in de cellen vormden en dus geen cel toxiciteit veroorzaakten.

## Storingen in de eiwitproductie

Tot hiertoe verklaren deze resultaten hoe toegenomen CAG-herhalingen leiden tot abnormale en verkeerd gesplitste volwassen RNA-berichten. Maar wat gebeurt er als deze berichten worden gelezen om eiwitten aan te maken? Alle volwassen RNA's die klaar zijn om door cellulaire machines te worden gelezen om een eiwit aan te maken, bevatten een 'startsignaal, zoals een groen verkeerslicht. De onderzoekers ontdekten dat soms, wanneer RNA'S die herhalingen bevatten verkeerd worden gesplitst. En meer van deze startsignalen worden gevonden vóór de herhaling , waardoor er uit één enkele RNA-boodschap meer eiwitten worden gemaakt dan normaal. De onderzoekers veranderden deze startsignalen in RNA's die CAG-herhaling bevatten om ze uit te schakelen en ontdekten dat dit de aanmaak van abnormale eiwitten verhinderde.



*RNA-berichten die klaar zijn om door cellulaire machines te worden gelezen om een eiwit te maken, bevatten 'start'-signalen zoals een groen verkeerslicht. Wanneer CAG-herhalingen*

*die RNA's bevatten, worden bewerkt tijdens het splitsen, kunnen startsignalen verkeerd worden geknipt en geplakt in de CAG-herhaling, waardoor er meer abnormale eiwitten uit de RNA-boodschap worden gemaakt dan normaal*

*Foto of beeldvorming: [Friva](#)*

De onderzoekers bestudeerden ook de RNA-berichten die CAG's bevatten die werden gekopieerd van genen die geassocieerd zijn met CAG-herhalingsexpansieziekten, waaronder spinocerebellaire ataxie en myotone dystrofie. De onderzoekers toonden aan dat verlengde CAG's die van deze genen werden gekopieerd ook abnormale splitsing in de herhaling veroorzaakten, die weer meer startsignalen voor het lezen van eiwitten bevatte, wat ervoor zou kunnen zorgen dat er meer abnormale eiwitten worden gemaakt.

## **Wat betekent dit voor CAG-expansieziekten?**

Door te begrijpen hoe belangrijke processen in cellen worden beïnvloed door lange CAG-herhalingen, kunnen onderzoekers precies in kaart brengen hoe cellen ongezond worden bij ziektes met CAG-expansies en kunnen ze aangeven welke processen met therapieën kunnen worden aangepakt. De bevindingen uit dit onderzoek voegen nog een stukje toe aan de puzzel van wat er in cellen gebeurt, wat suggereert dat uitgebreide CAG-herhalingen in het RNA de splitsing verstoren, wat kan leiden tot de aanmaak van schadelijke eiwitten.

Belangrijk is dat deze experimenten werden uitgevoerd in celtypen als niercellen die gemakkelijk te kweken en te beheren zijn in het laboratorium, maar niet het meest worden beïnvloed door de ZvH. Daarom geven deze cellen mogelijk niet accuraat weer hoe de cellen ziek worden. Er is nog veel meer onderzoek nodig om te zien hoe toegenomen herhalingen de RNA-splitsing en eiwitproductie in cel- en diermodellen van de ZvH veranderen. Desalniettemin kan het richten op splicing een potentieel interessante weg zijn die onderzoekers kunnen volgen om medicijnen te ontwikkelen voor de ZvH en andere herhaalde uitbreidingsziekten.

---

*De auteurs hebben geen belangenconflict te verklaren. [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-expansie.

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

**CAG-herhaling** Het stukje DNA aan het begin van het Huntington-gen, dat de CAG-sequentie bevat die vele malen wordt herhaald en abnormaal lang is bij mensen die de ziekte van Huntington zullen ontwikkelen.

**therapieën** behandelingen

**splitsing** Het in stukjes knippen van RNA berichten met als doel niet-coderende delen te verwijderen en de coderende delen weer aan elkaar te plakken.

**RNA** De 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 2011-2025. 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](https://hdbuzz.net)

Gegenereerd op 24 februari 2025 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/361>