



Welkom in de wonderlijke wereld van het RNA

TEKST: PIETER LOMANS / FOTO'S: SANDER STOEPKER

Genetisch materiaal dat een tijdlang als nutteloos 'erfelijk afval' werd beschouwd, blijkt wel degelijk een belangrijke rol te spelen in allerlei processen in de cel. Ook in de zenuwcel. En ook bij aandoeningen zoals epilepsie. Jeroen Pasterkamp onderzoekt hoe allerlei slierten, cirkels en andere vormen van RNA, afkomstig van het 'erfelijk afval', een rol spelen bij epilepsie. Met het uiteindelijke doel dat RNA op termijn te gebruiken voor het behandelen van epilepsie.

Genetisch onderzoek zag er een tijdlang tamelijk overzichtelijk uit. Je had DNA, waarin de code van ons erfelijk materiaal lag opgeslagen. Slechts een heel klein gedeelte van dat DNA – ongeveer één procent – bestond uit genen. Die genen produceren eiwitten via een RNA-kopie, een

noodzakelijke tussenstap. Eiwitten zijn de 'arbeiders' in onze cellen, zij verzetten al het werk. DNA, RNA, eiwit; helder en overzichtelijk. De veronderstelling was dus, dat het overgrote deel van ons DNA niet uit genen bestaat en er dus eigenlijk maar een beetje werkeloos bij ligt. Dit

‘nutteloze DNA’ kreeg de naam junk-DNA; erfelijk afval. Als onderzoeker hoefde je er geen rekening mee te houden, want het had toch geen functie.

‘Erfelijk afval’

In dat opzicht zou je kunnen zeggen dat Jeroen Pasterkamp, hoogleraar Translationele Neurowetenschappen in het UMC Utrecht, zich heeft gespecialiseerd in erfelijk afval. Waarom? Omdat al snel bleek dat het helemaal geen afval was. Integendeel. Stukjes ‘junk-DNA’ bleken juist heel actief, maar op een andere manier dan gedacht. Dit ‘junk-DNA’ maakt bijvoorbeeld enorme hoeveelheden RNA. Dit RNA maakt geen eiwitten, maar bemoeit zich via allerlei sluiptwegen wel degelijk met allerlei processen in de cel.

“Wie weet zijn aan die circRNA’s allerlei miRNA’s te plakken die de epilepsie dempen, wie weet zelfs blokkeren”

Zo kunnen heel kleine sliertjes RNA – microRNA (miRNA) genoemd – stukken RNA blokkeren waar normaal eiwitten mee worden gevormd. Wordt dit RNA uitgeschakeld, dan kunnen ook de bijbehorende eiwitten niet meer worden aangemaakt. Daarnaast bestaat er RNA dat moleculen transporteert (tRNA), zijn er ook lange stukken RNA die geen functie hebben, de zogenoemde long non-coding RNA (lncRNA), en ronde RNA die circulair RNA (circRNA) wordt genoemd. Welkom in de wondere wereld van het RNA, waar het gist en borrelt en waar nog van alles te ontdekken valt.

Extra besturingslaag

“In zekere zin is dit RNA te beschouwen als een tussenlaag, een extra laag in de besturing en regulatie van allerlei processen in de cel, en dus ook de hersencel”, zegt

Pasterkamp. “In die RNA-wereld is nog veel te ontdekken en enkele jaren geleden zijn we daar bewust ingedoken. Ook omdat deze laag heel interessant kan zijn om meer te weten te komen over epilepsie. In onze eerste onderzoeken, waar we keken naar het miRNA, werd dat bevestigd. In epileptisch hersenweefsel van geopereerde patiënten zagen we dat de aanmaak van bepaalde eiwitten inderdaad door miRNA werd verstoord. Veel miRNA leidde tot minder eiwitten, weinig miRNA juist tot meer.” Daarmee startte het onderzoek naar miRNA’s pas goed. Welke miRNA’s zijn er? Welke zijn niet goed gereguleerd bij epilepsie? Wat is daar dan anders dan bij mensen zonder epilepsie? “Bovendien kun je dat miRNA ook manipuleren”, zegt Pasterkamp. “Voeg een miRNA toe of haal er juist een weg, wat gebeurt er dan met een cel? Gaat die dood, wordt die minder actief of juist hyperactief? Gesteund door het Epilepsiefonds, werd dat een heel succesvol project, dat ook in Europees verband werd uitgevoerd en waaraan we een samenwerking met topinstellingen hebben overgehouden.”

Slierten en cirkels

Dan duiken er ineens onderzoeken op, waarin tot dan toe onbekende stukjes RNA worden beschreven: het circulaire RNA. “Dat zijn gesloten cirkels van RNA”, zegt Pasterkamp. “En ze hebben interessante kenmerken. Aan zo’n cirkel kunnen zich wel zeventig miRNA’s binden. Er zijn inmiddels duidelijke aanwijzingen dat zo’n cirkel een soort vrachtwagen is die miRNA’s bijvoorbeeld van de celkern naar andere plaatsen in de cel kan vervoeren, waar die miRNA’s hun werk kunnen doen. Daarnaast kunnen ze zelf ook processen in de cel beïnvloeden die we nog niet helemaal in het vizier hebben. Maar dat het een belangrijke speler is, dat is inmiddels wel duidelijk.” Na het miRNA-onderzoek focust de groep van Pasterkamp met steun van het Epilepsiefonds nu meer op dit circRNA. Hoe werkt het, kun je zelfgemaakte varianten maken en die in de cel stoppen? Wat gebeurt er dan? Dat soort vragen. Pasterkamp: “Dit onderzoek doen we in gekweekte zenuwcellen van de muis en de mens. Met materiaal van de muis werken we al heel lang, daar weten we veel vanaf en hebben we veel ervaring mee. Die menselijke zenuwcellen kunnen we sinds kort

Jeroen Pasterkamp doet onderzoek naar ‘erfelijk afval’. Omdat bleek dat dit afval juist heel actief is

zelf maken uit huid- of bloedcellen van patiënten. Met een bepaalde techniek maken we daar in onze onderzoeksfaciliteit, de *MIND Facility*, stamcellen van, die we vervolgens laten uitgroeien tot hersencellen. Het zijn dan hersencellen die precies hetzelfde genetische materiaal hebben als de patiënt. Het biedt ons echt enorm veel nieuwe mogelijkheden tot onderzoek. Eerder konden we namelijk niet over dergelijke cellen beschikken.”

Subtiel (bij)sturen

Het onderzoek van Pasterkamp is niet direct gericht op de ontwikkeling van een therapie voor patiënten, maar vooral op het vergaren van kennis over hoe het allemaal werkt. Dat levert op termijn de basis voor mogelijke therapieën, want ook bij Pasterkamp is het daar in eerste en laatste instantie om te doen. Wie weet zijn aan die circRNA's allerlei miRNA's te plakken die de epilepsie

dempen, wie weet zelfs blokkeren. Dat de RNA-wereld als nieuwe besturingslaag daar in principe uitermate geschikt voor is, daar is Pasterkamp wel van overtuigd. “RNA stelt processen net iets nauwkeuriger af, waardoor het allemaal

“We zagen dat de aanmaak van bepaalde eiwitten inderdaad door miRNA werd verstoord”

net iets soepeler loopt”, zegt hij. “Daarin zit de belofte dat je processen in de cel heel subtiel en specifiek kunt beïnvloeden. Daar is het RNA in al zijn verschijningsvormen erg geschikt voor. Hoe subtieler het kan, hoe beter het is.”

