

iNO-score exploiteert potentieel van nucleoli

Vorsers van de ULB en de UCL hebben een iNO-score opgesteld, een zeer krachtig instrument dat dient om het werk van pathologen bij het stellen van een diagnose en het ramen van de prognose te vergemakkelijken. Hun studie geeft ook een beter inzicht in ribosomopathieën en de regeling van p53, een antitumoraal eiwit.

Vorsers van het Laboratoire de biologie moléculaire de l'ARN (www.LafontaineLab.Com) van de Université Libre de Bruxelles onder de leiding van prof. Denis Lafontaine hebben de iNO-score of index van afwijkingen van de nucleoli opgesteld.

Die nieuwe index geeft statistisch gevalideerde informatie die leert of de structuur van de nucleoli van een cel al dan niet beschadigd is, en zo ja, hoe ernstig de schade is. De iNO-score heeft een groot potentieel in de klinische biologie en zal allicht belangrijke toepassingen kennen in het biomedische onderzoek.

Hoge statistische kracht

“Onze cellen bevatten een nanomachine, het ribosoom, dat al onze eiwitten aanmaakt”, zegt Denis Lafontaine, moleculair bioloog.

“Het ribosoom wordt gesynthetiseerd in een van de schuiven – of functionele domeinen – van de cel, nucleolus of kernlichaampje genoemd. We weten al ongeveer honderd jaar dat de vorm, de grootte en het aantal nucleoli veranderen volgens de gezondheidstoestand van de cel. Als het kernlichaampje bij microscopisch onderzoek een mooi kopje heeft, betekent dat dat de cel gezond is en vice versa.”

“Kankerpathologen weten zeer goed dat kankercellen abnormaal grote nucleoli hebben. Bij gebrek aan betrouwbare kwantitatieve meetinstrumenten die goed genoeg zijn om routinegewijs te kunnen

worden gebruikt, exploiteren die pathologen echter niet het hele potentieel van het kernlichaampje als diagnostische en prognostische biomarker.”

Prof. Lafontaine en zijn groep bieden de artsen nu het ontbrekende instrument aan. Daarom ook hebben ze een beroep gedaan op ingenieurs-programmeurs van de UCL onder de leiding van prof. Christophe De Vleeschouwer. “Samen hebben we een softwareprogramma ontwikkeld dat de structuur van het kernlichaampje herkent, dat ons ondubbelzinnig zegt of het al dan niet normaal is en dat in voorkomend geval meet hoe abnormaal het is. Onze iNO-score zou eventueel op grotere schaal kunnen worden gebruikt, heeft een sterke statistische kracht en kan in de toekomst misschien worden gebruikt bij de keuze van de behandeling.”

Regeling van p53

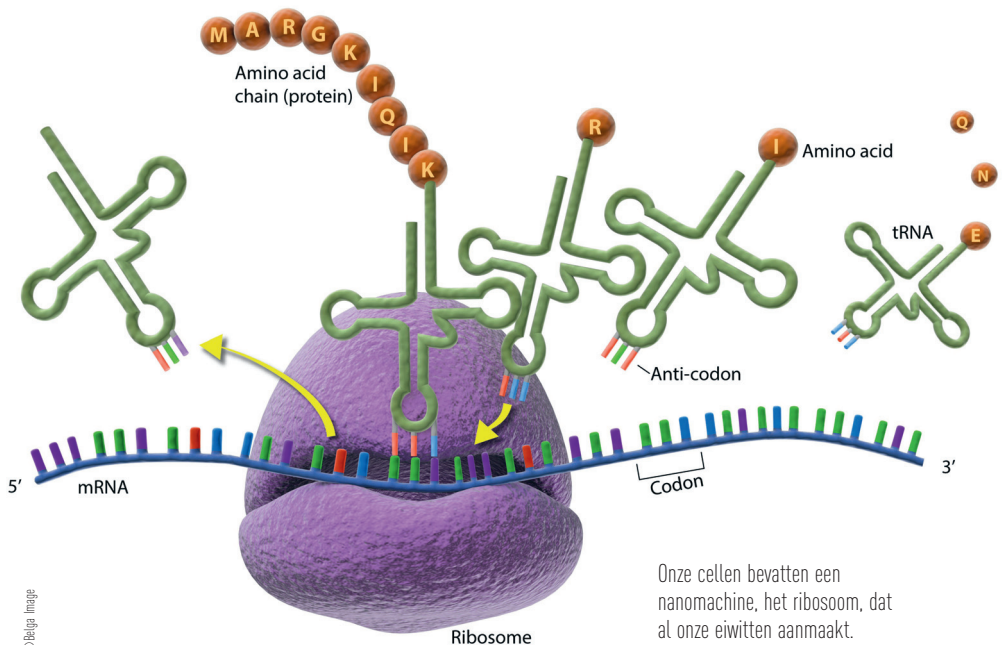
Om dat te bewijzen, hebben Denis Lafontaine, tevens researchdirecteur aan het F.R.S. /FNRS, en zijn collegae ook onderzocht wat er gebeurt met de nucleoli in cellen die geen ribosomaal eiwit bevatten.

“Het was als mikado spelen”, vervolgde prof. Lafontaine. “We hebben de ribosomale eiwitten één voor één verwijderd en aan onze robotmicroscopie en de software gevraagd: heeft dat al dan niet invloed op de structuur van de nucleoli?”

“Onze studie heeft uitgewezen dat slechts enkele van de 80 eiwitten waaruit een ribosoom bestaat, noodzakelijk zijn om de integriteit van de kernlichaampjes te vrijwaren.

en geen specifieke taak vervullen. Er zijn dus twee netwerken die te maken hebben met de perceptie, één van de buitenwereld en één van de inwendige gedachten. Tot voor kort werd bij het onderzoek van bewustzijnsstoornissen hoofdzakelijk gekeken naar de connectiviteit binnen die netwerken en niet zozeer naar hun functionele interacties.

De Luikse studie heeft iets subtielers in beeld gebracht. Bij vergelijking van 21 patiënten in een vegetatieve toestand, 24 patiënten in een toestand van minimaal bewustzijn, 13 patiënten die waren ontwaakt uit een toestand van minimaal bewustzijn, en 35 controlepersonen hebben de vorsers een pathologische commu-



Een verrassende ontdekking is dat de twee ribosomale eiwitten die het belangrijkste zijn om de structuur van de kernlichaampjes te vrijwaren, net eiwitten zijn die een determinerende rol spelen bij de regeling van p53. P53 is een heel bekend eiwit, een ‘goed’ eiwit. In normale cellen, die niet hoeven te worden vernietigd, wordt het eiwit constant afgebroken. In kankercellen stijgt echter het p53-gehalte en beschermt p53 ons door de kankercellen te doden.”

Ribosomopathieën

Voor Denis Lafontaine, die al 20 jaar onderzoek verricht naar ribosomen en nucleoli, is dat een “totaal onverwachte” ontdekking. “Het is veel meer dan we hadden gehoopt”, zegt hij verheugd. “Fundamenteel onderzoek zal ons altijd verrassen.” Hij voegt er nog aan toe dat zijn laatste studie extra aanwijzingen geeft van

een verband tussen het uitzicht van de kernlichaampjes en het al dan niet maligne karakter van een cel, en ook een directe link vormt naar ribosomopathieën. Ribosomopathie is een verzamelnaam die hij vier, vijf jaar heeft gegeven aan een rist genetische aandoeningen, waarvan enkele al zeer lang bekend zijn.

“Ik denk daarbij vooral aan bepaalde vormen van leukemie. Vroeger kenden we de oorzaak van die ziekten niet. Nu weten we dat het gaat om een probleem bij de fabricatie van ribosomen. Patiënten met een ribosomopathie vertonen inderdaad mutaties van genen die coderen voor ribosomale eiwitten.”

Luc Ruidant

- Meer info: www.LafontaineLab.Com
- Bron: Nature Communications, 6 juni 2016, DOI: 10.1038/ncomms11390

Abnormale interacties in de hersenen schaden het bewustzijn

Wat de cognitieve functies betreft die noodzakelijk zijn om bewustzijnsstoornissen te doen opklaren, is de communicatie tussen de netwerken belangrijker dan de connectiviteit in die netwerken. Dat is de belangrijkste conclusie die dr. Carol Di Perri, onderzoekster van de Coma Science Group (GIGA Neurosciences, Universiteit van Luik), trekt uit een studie die zij heeft geleid. Die studie, die onlangs werd gepubliceerd door de Universiteit van Luik en het CHU van Luik, werd gecoördineerd door prof. Athena Demertzi, prof. Steven Laureys en prof. Andrea Soddu.

De laatste jaren hebben meerdere studies aangetoond dat de hersenen nog altijd werken, ook als ze “in rust” zijn

nicatie ontdekt tussen de twee aan de perceptie gerelateerde netwerken.

Omgekeerd waren bij patiënten die waren hersteld uit een toestand van minimaal bewustzijn, de gebruikelijke interacties tussen de netwerken gedeeltelijk gevrijwaard, hoewel er geen verschillen in connectiviteit in elk netwerk waren.

“De twee netwerken van neuronen vertonen concurrerende interacties in de hersenen. Patiënten die uit een toestand van minimaal bewustzijn ontwaken, schommelen tussen perceptie van de buitenwereld en perceptie van hun inwendige gedachten”, zegt prof. Soddu.

“Onze resultaten geven een beter inzicht in de mechanismen die ten grondslag liggen aan de neuronale functie die vereist is om bewustzijnsstoornissen te doen opklaren, en onderstrepen het belang van de interacties tussen netwerken voor de hogere cognitieve functies”, zegt prof. Laureys, directeur van de Coma Science Group en neuroloog aan het CHU van Luik. “Ze zouden kunnen leiden tot nieuwe therapeutische opties.”

L. R.

- Bron: The Lancet Neurology, 27 april 2016, DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00111-3