

DNA ontcijferen met geavanceerde technologie

9 augustus 2021



De zogenoemde ‘blinde vlekken’ in het DNA zijn met beschikbare standaardtechnologieën moeilijk te sequencen. Daardoor kunnen eventuele mutaties en de chemische veranderingen in het DNA die genen aan en uitschakelen, zogenoemde, epigenetische handtekeningen, niet of nauwelijks geïdentificeerd worden. En dat zijn nu precies de veranderingen en mutaties die van relevant zijn de ontwikkeling en verloop van [ziektes](#), zoals FSHD1.

Nieuwe sequencingtechnologieën voor DNA

Dankzij nieuwe sequencingtechnologieën zoals het PacBio Sequel II-platform van het LGTC, zijn onderzoekers van de afdeling Humane Genetica van het LUMC er in [geslaagd](#) deze uitdagende regio's te sequencen. Dat heeft de nodige nieuwe biologische inzichten opgeleverd als het gaat om de oorzaak van de ziekte facioscapulohumerale spierdystrofie 1 (FSHD1).

De DUX4-locus is een van de relevante donkere regio in het menselijk DNA. Specifieke genetische mutaties zorgen bij patiënten die aan FSHD1 leiden voor een willekeurige activering van DUX4. Bij volwassen skeletspieren veroorzaakt de reactivatie van DUX4 een kettingreactie van spierversorende gebeurtenissen, die uiteindelijk leiden tot verzwakking en afbraak van spierweefsel en geprogrammeerde celdood. Alleen met een nauwkeurige DNA-referentiesequentie van dit deel van het genoom kan inzicht gekregen worden in de genetische gebeurtenissen die DUX4-activering veroorzaken.

LUMC-onderzoekers Roberta Menafrà, Susan Kloet en Silvère van der Maarel hebben 350 kilobasen DNA ontdekt die momenteel ontbreken in het referentiegenoom van de muis. Met die referentiesequentie zijn medewerkers van de Universiteit van Utah in staat om de epigenetische signatuur van de Dux-locus nauwkeurig te karakteriseren voor en na expressie van het Dux-gen. Daarnaast stelden zij vast dat de activering van DUX afhankelijk was van de werking van p53 - een tumoronderdrukker.

Vervolgonderzoek naar FSHD1

Deze inzichten zijn vervolgens gebruikt voor vervolgstudies in cellen van patiënten met FSHD1. De onderzoekers toonden daarbij aan dat de tumoronderdrukker p53 ook vereist was voor de menselijke DUX4-activatie. Daarnaast bleek dat p53-afhankelijke DUX4-activering alleen optreedt in cellijnen van FSHD-patiënten en niet in de cellijnen die gebruikt werden voor controle.

Met deze bevindingen wordt de deur voor verder onderzoek naar de omstandigheden die leiden tot p53-activatie bij FSHD1-patiënten geopend. Verder onderzoek kan wellicht ook uitsluitsel geven of effectieve interventies, zoals bepaalde medicijnen tegen kanker, bruikbaar zijn om DUX4-activatie en het ontstaan en ontwikkeling van FSHD bij mensen te verminderen.