Genhæmning tager et målrettet skridt fremad

Målrettet hæmning af det mutante Huntington's chorea-gen, som efterlader det raske gen uberørt

Skrevet af Dr Michael Orth | **7. oktober 2011** | **Redigeret af** Professor Ed Wild | **Oversat af** Signe Marie Borch Nielsen

---

De fleste der forsker i Huntington's chorea er enige om, at hæmning af huntingtin-genet er en af de mest lovende behandlinger på vej. Men vi ved ikke, om det er sikkert at slukke for genet. Nu har en canadisk forskningsgruppe vist, at 'allel-specifik' genhæmning - rettet mod netop den mutante kopi af genet, hvorimod den sunde kopi forbliver aktiv - virker og er sikker i en HD-mus.

Genhæmning: et overblik

Det er velkendt, hvad det er, der forårsager Huntington's chorea: en "stavefejl" i det gen der fortæller cellerne hvordan man laver et protein kaldet huntingtin. Det muterede gen i sig selv forårsager ingen skade: Det er proteinet der bliver bygget efter genets anvisninger, der forårsager problemer.

Genhæmning er en lovende tilgang til at forhindre og behandle HD. Hvert skridt på vejen mod patienter må nøjes tjekkes og testes.

Hvis vi kunne fortælle celler, at de ikke skal lave det skadelige protein, kunne de skader det påfører i teorien undgås. Det er ideen bag **genhæmning**sterapi (på engelsk kaldet gene silencing), også kendt som **huntingtin-genhæmning**.

Når en celle bruger et gen til at lave et protein, er det første skridt at lave 'arbejdskopier' af genet. De er lavet af et DNA-lignende stof kaldet 'budbringer-RNA' eller mRNA. Dette mRNA-budskab er målet for genhæmnings-behandlinger.

Forskere kan lave molekyler af DNA, RNA og lignende kemiske forbindelser, som er præcist designet til at binde sig til huntingtin mRNA-beskeden. Når dette sker, holder cellerne op med at læse beskeden og proteinproduktionen stopper. Faktisk fjerner cellerne meddelelsen helt. Formålet med dette er altså at slukke for huntingtin-genet, og dermed standse produktionen af de skadelige proteiner.

Når det molekyle man anvender er lavet af DNA, kaldes det et **anti-sense oligonukleotid** eller **ASO**.

Du kan læse mere om genhæmning i vores temaartikel om emnet på HDBuzz.net.

Allel-specifik genhæmning

Behandlingsformer der gør brug af genhæmning lyder meget attraktive til brug i HD. Så hvorfor ikke afprøve dem hos patienter med det samme? Et problem er, at vi ikke ved, om det er sikkert at slukke for huntingtin-genet.

Hver celle har to kopier af hvert gen - en arvet fra hver forælder. En enkelt kopi af et gen kaldes en **allel**. Med hensyn til Huntington's chorea-genet, har næsten alle, der har sygdommen, eller som vil udvikle den, en normal allel - kaldet en **'vildtype'-allel'** - og én mutant allel. En mutant allel er nok til at man kan få HD.

Vi forstår ikke helt, hvad huntingtin-proteinet gør, men det virker som om det er vigtigt for mange forskellige normale funktioner i celler. Deaktivering af begge alleler af huntingtin-genet kan være farligt - og kan forårsage mere skade end gavn.

Så en mulighed, der bliver kigget på til genhæmning i HD, er selektivt at målrette behandlingen mod den mutante allel, uden at røre ved vildtypeallelen.

Dette har man undersøgt ved professor Michael Haydens gruppe i Vancouver, Canada. Dette arbejde er netop blevet offentliggjort i tidsskriftet Molecular Therapy. For at kunne gå målrettet efter den mutante allel, så Dr. Jeff Carroll og Dr. Simon Warby fra Haydens laboratorie på dele af den mutante allel, som er forskellig fra vildtypeallelen.

> **»Niveauet af mutant protein faldt med 80%, mens vildtypeprotein faldt med kun 3%. «**

(Hvis du synes navnet Jeff Carroll virker bekendt - så ja, det er medstifteren af HDBuzz. Han har dog ikke haft nogen indflydelse på denne HDBuzz-artikel.)

Målretning mod den muterede allel ved

hjælp af SNPs

Haydens team har udnyttet, at der findes forskellige mønstre af enkelte bogstaver der er forskellige i mutante og vildtype huntingtin-alleler. Disse enkeltbogstavs-forskelle i allelernes stavemåde kaldes på engelsk “single nucleotide polymorphisms’ eller SNPs - udtales ‘sneps’.

Vi har hver især tusindvis af SNPs, der gør at vores gener adskiller sig fra andres. De fleste SNPs er ‘tavse’ - de gør ikke nogen forskel for vores geners funktion.

Forskerne var heldige. Det viste sig at være ganske let at skelne mellem mutante og vildtype huntingtin-alleler ved hjælp af SNPs. De har fundet 50 SNPs, der findes oftere i den mutante allel end i vildtypen.

Dernæst fremstillede de ASO-lægemidler rettet mod de SNPs, de havde fundet. Ved at bruge hudceller dyrket i laboratoriet har de kunnet vurdere, hvor godt enkelte stoffer genkendte deres mål, og hvor godt de hæmmede det mutante huntingtinbudskab og samtidig bevarede beskeden fra vildtypeallelen. Mere end halvdelen af de fremstillede ASOer viste sig ikke at virke her.

Det næste spørgsmål var, hvor mange HD-patienter, der bærer på hver af mål-SNPsne. Det er virkelig vigtigt, for hvis en SNP er sjælden, er der ikke mange patienter der vil få gavn af en ASO-behandling, der retter sig mod den.

Ved at stille dette spørgsmål, kunne Haydens team fokusere på fire ASOer.

Test af ASOer i neuroner

Det næste skridt var nu at vurdere, hvor godt de fire ASOer ville kunne reducere produktionen af mutant huntingtin i neuroner.

De brugte her neuroner fra HD-mus, dyrket i laboratoriet, til at vælge den ASO der gav de bedste resultater.

Allel-specifik genhæmning er rettet mod den mutante huntingtin allel, og efterlader den

sunde eller 'vildtype'-allel urørt.

Efter at have lavet nogle kemiske ændringer for at maksimere ASOens virkning, gik de i gang med at teste, hvor godt behandlingen virkede i levende HD-mus, når den blev sprøjtet ind i de områder i hjernen, som er værst ramt i HD.

De fandt, at deres ASO var effektiv til selektivt at blokere for budskabet fra den mutante HTT-allel. Det reducerede niveauet af mutant protein med 80%, mens niveauet af vildtypeprotein faldt med kun 3%. I mus var ASO-behandlingen sikker og veltolereret.

Så i mus i hvert fald, ser denne ASO ud til at udgøre en god behandling.

Hvad er det næste skridt?

Det indlysende spørgsmål er, om det er muligt at bruge en sådan behandling i mennesker.

Haydens team hævder, at hvis deres oprindelige liste over SNPs blev skåret ned til de tre bedste, ville de være i stand til at hæmme den mutante allel selektivt i 85% af HD-patienter. Den bedste SNP de testede, er til stede i omkring halvdelen af alle HD-patienter.

Det er klart, at mus stadig er ret forskellige fra mennesker. En af de udfordringer der står tilbage er, hvordan man giver behandlingen til mennesker med deres store hjerner. Desuden kan behandlingen skulle gives flere gange, fordi mennesker lever meget længere end mus og virkningerne kan fortage sig. Der kan være bivirkninger hos mennesker, som HD-mus bare ikke kan forudsige - for eksempel om andre vigtige gener som mennesker har, men mus ikke har, kommer til at blive slukket ved en fejl. Et andet spørgsmål er, hvordan man skal kunne afgøre, om denne behandling virker - man kan ikke bare hakke stumper af folks hjerner ud for at se på dem i mikroskopet. Endelig er der problemet med de 15% af patienterne, der ikke er heldige nok til at have de SNPs, som disse ASOer virker på.

Så der er masser af arbejde endnu, men det er et spændende bevis på, atallel-specifik genhæmning kan virke på en sikker måde i HD-mus, og at et lille antal SNPs kan behandle hovedparten af patienterne (i teorien i hvert fald).

Vi forsøger at undgå at blive for specifikke, når det kommer til tidshorisonter, fordi vi ved, at der er masser, der kan galt undervejs. Så vi kommer måske til se tilbage og sparke os selv for at sige det her, men HDBuzz forudsiger, at det første kliniske studie med genhæmning i patienter vil blive påbegyndt inden de næste to år. Og når det sker, kan du selvfølgelig læse om det her.

Dr. Jeffrey Carroll, førsteforfatter på den videnskabelige artikel der refereres til i denne artikel, er en af grundlæggerne af HDBuzz. Dr. Carroll havde ingen indflydelse på bestilling, skrivning eller redigering af denne artikel. For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...

ORDLISTE

single nucleotide polymorphisms en enkelt-bogstav staveforskel i et gen. SNPer, udtales 'snepper', er almindelige og de fleste påvirker ikke funktionen af genet

Genhæmning en måde at behandle HS på, hvor der benyttes målrettede molekyler, der fortæller cellerne, at de ikke skal producere det skadelige huntingtinprotein

Vildtype det modsatte af 'mutant'. For eksempel er vildtype-huntingtin det 'normale', 'raske' protein

Chorea Ufrivillige, uregelmæssige 'urolige' bevægelser, der er almindelige ved HS

ASOer en slags genhæmningsbehandling hvor specialdesignede DNA-molekyler anvendes til at slukke for et bestemt gen

Allel én af de to kopier af et gen

RNA det molekyle, der ligner DNA, som fungerer som 'budbringer'-molekyle i cellerne, når de laver arbejdskopier af generne til proteinproduktionen

HTT en forkortelse for genet, som forårsager Huntingtons Sygdom. Genet kaldes også HS eller IT-15

© HDBuzz 2011-2024. Indholdet på HDBuzz kan frit deles under en Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.
HDBuzz er ikke en kilde til lægefaglige råd. For mere information besøghdbuzz.net
Dannet 7. januar 2024 — Downloaded fra https://da.hdbuzz.net/052

Noget af teksten på denne side er endnu ikke blevet oversat. Det vises derfor nedenfor på originalsproget. Vi arbejder på at oversætte alt materiale så hurtigt som muligt.