

HDAC-inhibitorer og en mulig 'blod-biomarkør'



En forklaring af HDAC-inhibitorer, samt hvordan ny HDAC-relateret HD-forskning kan hjælpe os med at finde biomarkører

Skrevet af Dr Ed Wild den 19. oktober 2011

Redigeret af Dr Jeff Carroll; Oversat af Signe Marie Borch Nielsen

Oprindelig offentliggjort 14. oktober 2011

En måde Huntington's chorea-genet forårsager skade på, er ved at forstyrre kontrollen af mange andre gener. HDAC-inhibitorer er lægemidler som virker ved at forhindre dette, og forskere arbejder på at få dem gjort klar til forsøg på mennesker. I mellemtiden har arbejdet med HDAC'er ført til en spændende ledetråd i jagten på biomarkører som kan hjælpe med at teste lægemidler.

Kogebogen

Et gen er en opskrift, stavet ud i DNA'et, der fortæller vores celler hvordan man laver et bestemt protein. Proteiner er de molekylære maskiner, der gør det meste af det hårde arbejde inde i cellerne.

HD-genet er et af de tusinder, som hver af vores celler bærer. Det er et godt eksempel på, hvordan en lille ændring i et gen kan medføre store ændringer i kroppen. Ved Huntington's chorea (HD) får en lille fejl i genet - som en stavfejl i en opskrift - cellerne til at producere det mutante huntingtinprotein, der forårsager alle problemerne og symptomerne på Huntington's chorea.

Sådan kontrolleres gener

Madlavning er mere end bare at følge en enkelt opskrift.

Allerførst er det vigtigt at vælge, hvilke opskrifter i bogen

man vil følge, og derefter er du nødt til at beslutte, hvor meget af hver opskrift der skal laves.

Hvis du nu skulle holde et middagsselskab, ville det være temmelig mærkeligt at lave tyve

forskellige supper og intet andet, eller at forberede et måltid for to personer, når du forventer hundrede gæster.

Det er lige så vigtigt, at vores celler vælger de rigtige genopskrifter, og følger hver opskrift det korrekte antal gange, for at sikre at der bliver lavet den rette mængde af hvert protein. Det er også vigtigt for celler til at tilpasse sig, fordi forskellige situationer kræver forskellige mængder af hvert protein.



Histoner er ligesom en lås, der beskytter den 'hemmelige opskrift' i vores DNA. Ligesom en nøgle åbner HDAC-enzymet låsen, og blotlægger DNA'et.

Det første trin, når et gen skal læses, er at lave en fungerende kopi ud af et DNA-lignende kemikalie kaldet RNA. Det kaldes **transkription**. Styring af aktiveringsniveauet af forskellige gener kaldes **transkriptionel regulering**. Når det går galt, hedder det transkriptionel **dysregulering**.

Transkriptionsfaktorer og histoner

Celler har komplekse maskiner til at kontrollere genaktiveringsniveauer, som gør dem i stand til at reagere på forskellige situationer. Proteiner kaldet **transkriptionsfaktorer** er vigtige. På passende tidspunkter binder de bestemte steder i vores DNA, lidt ligesom når man sætter et bogmærke i en kagebog. Cellen ser derefter bogmærket, og begynder at læse genet. Andre transkriptionsfaktorer fortæller celler, at de ikke skal læse et bestemt gen, mens nogle kontrollerer mange beslægtede gener på én gang.

Hvis du havde en bog med hemmelige opskrifter, ville du sikkert gerne passe godt på den, måske ved at sætte en hængelås på den eller låse den inde. Celler er lige så beskyttende, og pakker deres DNA rundt om proteiner kaldet **histoner**. Før et gen kan læses, skal DNA'et først pakkes ud fra histonerne.

Problemer med genregulering i HD

Forestil dig nu, at du skal forberede et måltid ud fra en opskrift, men at en der egentligt skulle være der for at hjælpe dig, bliver ved med at fortælle dig, at du skal lave dobbelt så meget mad som du har brug for, eller hele tiden flytter rundt på dine bogmærker, så du kommer til at følge den forkerte opskrift. Der er ret stor risiko for, at det hele ville ende i et stort rod.

På en måde er det det, der sker ved Huntington's chorea.

Det mutante huntingtinprotein opfører sig meget som sådan en uhjælpelig assistent. Vi ved, at en af de vigtigste måder, hvorpå mutant huntingtin forårsager skade, er ved at lave rod i aktiveringsniveauer af andre gener.

Dels forårsager mutant huntingtin problemer direkte, ved at binde til DNA som en transkriptionsfaktor. Og dels gør proteinet det indirekte ved at forstyrre andre transkriptionsfaktorer.

Slutresultatet er blevet vist mange gange i Huntington's chorea - udbredt kaos i kontrollen af genaktivering. Og da hvert gen er vigtigt på sin egen måde, kan du se, hvordan disse virkninger af mutant protein kan være meget udbredte og skadelige for celler.



Der bliver nu gjort en stor indsats for at udvikle og teste medicin, der vil hæmme HDAC-enzymet sikkert.



HDAC'er blotlægger DNA'et

Histonerne er altså vigtige for, at vi kan kontrollere, hvilke dele af vores DNA der er beskyttet og hvilke dele der er udsat.

Histonerne selv kontrolleres gennem en kemisk tænd-og-sluk proces. Et lille påhæng kaldet "acetyl" bliver sat fast på histonen eller fjernet fra den.

Når en histone har en acetylgruppe knyttet til den, holder histonen DNA'et beskyttet. Når acetylgruppen fjernes, er DNA'et mere udsat.

Proteinmaskiner, der fjerner acetylpåhæng kaldes - hold fast på hat og briller - **histon-de-acetylase enzymer**. Af indlysende grunde bliver de normalt omtalt som **HDAC'er** - udtales "H-dacker".

Fordi HDAC'er fjerner acetylgrupper fra histonerne, er deres overordnede virkning at stykker af DNA efterlades udsatte og potentielt sårbare over for det kaos som forårsages af det mutante huntingtinprotein.

HDAC-hæmmere beskytter DNA

Forskere, der arbejder på behandlinger for Huntington's chorea, har overvejet, om det kunne være muligt at forebygge eller genoprette noget af det genaktiveringskaos, som det mutante huntingtinprotein forårsager.

HDAC'er er særligt interessante, fordi et stof der reducerede aktivitet af HDAC'er burde beskytte DNA mod noget af kaoset. Lægemidler, der gør dette, kaldes **HDAC-hæmmere**.

Genreguleringsproblemer bidrager til udviklingen af visse kræftformer, og to HDAC-hæmmere er faktisk allerede godkendt til behandling af visse typer blodkræft, mens mange flere muligheder er ved at blive undersøgt.

HDAC-hæmmere i HD-mus

Mange HD-forskere ser HDAC-hæmmere som værende blandt de mest sandsynlige til at føre til succesbehandlinger for patienterne.

Med udgangspunkt i andres arbejde med gær og bananfluer, udgav forskere ledet af professor Gill Bates ved Kings College i London i 2006 en skelsættende undersøgelse af en HDAC-hæmmer kaldet **SAHA**. HD-mus, der fik Saha i deres mad, gennemførte bevægelsestest meget bedre end normalt.

Men Saha-behandlede mus tabte sig mere end forventet - dette kunne tyde på, at der ville være farlige bivirkninger, hvis stoffet blev brugt i mennesker.

Skadelige bivirkninger af lægemidler er ikke altid en deal-breaker ved sygdomme som kræft, hvor behandlingen normalt foregår i korte perioder. Men i HD ville de være et stort problem, fordi vi gerne vil behandle folk med det udvidede HD-gen, før de udvikler symptomer - og behandlingen kan tage mange år eller årtier.



Indtil videre er HDAC-4 det mest lovende mål blandt HDAC'erne, når det handler om at finde lægemidler, der giver resultater med færre bivirkninger.

Forbedring af lægemidlerne

Der er mange forskellige histoneproteiner og mange forskellige HDAC-enzymmer, der opfører sig forskelligt, og beskytter eller udsætter forskellige strækninger af DNA under forskellige omstændigheder. SAHA er en generel hæmmer, som påvirker hele spektret af HDAC-enzymmer.

Men efterfølgende arbejde udført af Bates' hold og andre, har afsløret, at en HDAC i særdeleshed - **HDAC-4** - er særligt interessant. Deaktivering af HDAC-4 genetisk gav alle fordelene som SAHA-behandling viste, uden vægttab.

Der bliver nu gjort en stor indsats for at udvikle og teste medicin, der vil hæmme HDAC-4 sikkert og uden at forstyrre de andre HDAC-enzymmer. Det er håbet, at dette vil føre til lægemidler til at bremse progression i HD og samtidig minimere risikoen for skadelige virkninger.

Så hvad er nyt indenfor HDAC'er?

Udover anmodninger om en HDAC-artikel fra HDBuzz-læserne, blev vores opmærksomhed henledt på HDAC og HDAC-inhibitorer ved en ny artikel i tidsskriftet PNAS af Dr. Clemens Scherzer fra Harvard Medical School, Massachusetts.

Scherzers gruppe startede med at lede efter **biomarkører** for Huntington's chorea. En biomarkør er en test, der kan bruges til at måle eller forudsige progression af en sygdom. Vi har brug for gode biomarkører, så vi kan teste lægemidler hurtigere.

Scherzer brugte en fiks type teknologi kaldet **ekspressionsprofilering** for at se på alle de forskellige RNA-beskedmolekyler, der findes i blodet hos HD-patienter. Mængden af hvert RNA-molekyle er et mål for, hvor aktiveret et bestemt gen er. En af de mest almindelige RNA-typer svarede til et gen kaldet **H2AFY**, som udgør opskriften på et histoneprotein kaldet **macroH2A1**.

Det var en stor overraskelse, for hvis celler i HD-patienter producerer for mange histoner, kunne det virkelig forstyrre kontrollen af genaktivering.

Scherzers gruppe kontrollerede resultatet på flere forskellige måder i blod og hjernevæv fra mennesker og flere mus, og hver gang fandt de beviser på mere af genet eller mere histoneprotein end forventet.

Da HD-mus fik det HDAC-hæmmende middel **phenylbutyrat**, faldt niveauet af histoneprotein. Og når det blev målt i blodprøver fra en klinisk undersøgelse af phenylbutyrat i HD-patienter, der blev udført for flere år siden, var niveauet af H2AFY-besked lavere, når patienterne havde taget midlet.

Så er H2AFY en biomarkør?



Lægemidler og biomarkører - test der måler sygdomsprogression - er svære at finde. Omhyggeligt planlagte studier kan hjælpe os med at finde begge dele.

Nogle nyhedskilder har rapporteret, at H2AFY-beskedmolekylet er en biomarkør for HD - en blodprøve, der vil gøre os i stand til at køre kliniske forsøg i HD.

Desværre er det ikke helt så enkelt - som Scherzers gruppe selv påpeger i deres artikel. At finde biomarkører er næsten lige så svært som at finde behandlinger, og hver mulig biomarkør skal testes på mange forskellige måder. Den vigtigste test af en biomarkør er, om den kan forudsige, om et lægemiddel vil virke. Da der ikke har været et lægemiddel der har virket endnu, er det lidt af et uløseligt dilemma. Det betyder, at vi er nødt til at designe kliniske studier omhyggeligt, så vi kan udvikle og afprøve vores lægemidler og biomarkører på samme tid.

For at en test kan udgøre en nyttig biomarkør, er vi nødt til at forstå præcis, hvad den betyder. Lige nu ved vi meget lidt om, hvorfor der er mere end forventet af H2AFY-genbeskeden og det histoneprotein, som genet er en opskrift på. Vi har endnu mindre forståelse af, hvordan disse ændringer hænger sammen med, hvad vi allerede ved om, hvordan HD forårsager en skade.

Fremad!

Det er den slags ting, som forskerne elsker at sætte tænderne i. Genaktiveringskaos - en vigtig måde, hvorpå Huntington's chorea-mutationen forårsager skade. Histoners afskærmning af DNA, og hvordan HDAC-enzymene gør det udsat og HDAC-hæmmere skjuler det igen. Udfordringen i at udvikle HDAC-4-hæmmere, der er sikre. Og nu et nyt mysterium - den H2AFY-genmeddelelse, der er knyttet til både histoner og HDAC-hæmmere, som kan hjælpe os med at finde nyttige biomarkører.

Der er mange forskergrupper verden over, der arbejder med disse problematikker fra forskellige vinkler, så det er helt sikkert, at dette ikke er det sidste du har hørt til HDAC-hæmning.

Forfatterne har ingen interessekonflikter. For mere information om vores offentlighedspraksis kig under FAQ...

Ordliste

Transkription det første skridt i dannelsen af et protein fra den opskrift, der er lagret i et gen. Transskription betyder at lave en RNA-arbejdeskopi af et gen. RNA er en kemisk "budbringer", der ligner DNA.

Biomarkør en hvilken som helst undersøgelse - inklusiv blodprøver, tests til undersøgelser af evnen til at tænke og hjerneskaninger - der kan måle eller forudsige udviklingen af en sygdom som HS. Biomarkører kan gøre kliniske afprøvninger af lægemidler hurtigere og mere pålidelige.

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

Acetyl et kemisk mærke, der kan sættes på proteiner eller fjernes fra dem

HDAC Histon de-acetylaser (HDACs) er maskiner, der fjerner acetylmærker fra histoner og derved får dem til at frigøre DNA'et som de sidder på

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

© HDBuzz 2011-2017. 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 besøg hdbuzz.net

Dannet 14. juli 2017 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/054>