

HDAC-hæmmende middel beskytter hukommelsen i HC-mus



CBP, et genregulerende protein, beskytter hukommelsen i HC-mus; 'histonedeacetylase-hæmmende' stof har lignende virkn

Skrevet af Dr Ed Wild den 3. januar 2012

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

Oprindelig offentliggjort 13. december 2011

Tab af evnen til at tænke og uorganiseret kontrol af genaktivering er begge problemer i Huntington's chorea. Nu har spanske forskere koblet de to, via et protein kaldet CBP. Og et 'histonedeacetylase-hæmmende'-stof kan forhindre begge problemer i HC-mus.

Histoner og alt det der

Hvis man bruger lidt tid på at sætte sig ind i Huntington's chorea-forskning, vil det ikke vare længe, før man møder udtryk som 'histoner', 'HDAC-enzym' og 'HDAC-hæmmere'.

Disse udtryk henviser alle til det udstyr vores celler bruger til at aktivere og deaktivere forskellige gener.

Men selv hvis du kan finde hoved og hale på navnene, kan det være nemt at glemme, hvem der er de 'gode' og de 'onde'. Faktisk synes mange forskere også, at det er forvirrende.

Vores seneste HDBuzz-artikel om **HDAC-hæmmere** vil give dig en grundig introduktion til de forskellige udtryk. Da denne artikel omhandler histoner og genregulering (på engelsk gene switching), er her en hurtig opsummering.

Kontrol af hvilke gener der er 'tændt' og 'slukket' er virkelig vigtigt, for at celler skal kunne være i stand til at overleve og udføre deres arbejde. I celler med den genetiske mutation, der forårsager Huntington's chorea, er kontrollen med genregulering komplet kaotisk på grund af det mutante huntingtinprotein.

En forsvarsmekanisme som celler har imod genreguleringsproblemer, er at rulle DNA'et stramt rundt om beskyttende strukturer, der kaldes **histoner**. For at tænde for et gen, er DNA'et nødt til at være løsnet fra den stramt rullede struktur.



Histoner er som en lås, der beskytter vores gener. Den fine balance mellem låsens åbne og lukkede tilstand er forstyrret i HC.

Lidt ligesom en hængelås kan histonerne være 'åbne' eller 'låste'. Åbne histoner har små kemiske mærkater kaldet **acetylgrupper** knyttet til dem. Låste histoner har ikke en acetylgruppe, hvilket får dem til at lukke sig mere sammen, så DNA'et holdes skjult for cellen. Acetylgruppen virker som en nøgle der kan låse histonerne op og løsne DNA'et omkring dem, så cellerne kan læse det.

Histoneacetylase-enzymet (HAT) er de maskiner, der fortæller histoner, at de skal 'åbne sig' ved at hæfte mærkaten til dem. Dem, der fjerner mærkaten, kaldes histonedecetylase-enzymet eller **HDAC**. Balancen mellem HAT- og HDAC-enzymet kontrollerer DNA'ets tilstand i cellen, og derfor hvilke gener der er åbne og lukkede (og dermed 'tændte' og 'slukkede'). Der må hele tiden opretholdes en fin balance mellem HAT- og HDAC-aktiviteten, så der ikke opstår problemer.

Kom til sagen - hvem er de gode?

I Huntington's chorea er der mangel på acetylmærkater på histonerne. Det medfører at bliver DNA'et rullet for stramt op, hvilket får en masse gener til at være slukkede eller tændte når de ikke burde være det. Så vi vil gerne have flere acetylgrupper på histonerne i HC-hjerner. For at gøre det kan vi enten øge aktiviteten af HAT-enzymet eller mindske aktiviteten af HDAC-enzymet. Det er meget nemmere at få en cellulær maskine til at holde op med at virke end at få en til at virke bedre. Derfor virker de fleste lægemidler ved at blokere aktiviteten af disse små maskiner fremfor at øge den. Med dette in mente, er den nemmeste måde at øge mængden af acetylgrupper på histonerne at blokere HDAC-enzymet. Stoffet som gør dette kaldes **HDAC-hæmmere**, og er i øjeblikket ved at blive testet i en række HC-dyremodeller.

Problemer med evnen til at tænke i HC

Tab af evnen til at tænke, eller 'kognitiv funktion', er meget almindeligt i Huntington's chorea, og kan forårsage nogle af de største problemer. Det begynder ofte tidligt, og kan resultere i problemer med multi-tasking, organisationsevne og personlighed.

Lagring og genkaldelse af erindringer er en vigtig del af vores tankeevner. HC forårsager ikke alvorlig glemsomhed, ligesom man ser i Alzheimers sygdom fx, men problemer med hukommelsen udgør en del af ændringerne i tankeprocesserne i HC.

Vi forstår ikke helt, hvad der forårsager problemer med evnen til at tænke i HC, men vi ved, at der gennem hele sygdomsforløbet er nogle neuroner som dør, mens andre kæmper for at fungere.

Behandlinger, der hjælper neuroner til at fungere, bør forbedre tankeevnen, og hvis vi er heldige, kan de måske også mindske antallet af neuroner som dør.



CBP så ud til at binde sig til klumper af mutant huntingtin - som om det mutante huntingtin 'indfangede' CBP



Synapser: hvor tankevirksomhed møder genregulering

Synapser er kemiske forbindelser, der overleverer beskeder fra en neuron til en anden. De er afgørende for hukommelse og tænkning - en måde at se hukommelse på er som et bestemt sæt af neuroner forbundet af synapser.

Vi ved, at synapser virker dårligere i HC og i dyremodeller. Hvorfor vides ikke rigtigt endnu, men et vigtigt fingerpeg kommer fra genregulation. Defekt genregulering kunne være ansvarlig for nogle af de fejl, der opstår i vores synapser, hvilket fører til problemer med hukommelsen.

En forskningsgruppe i Barcelona satte sig for at undersøge sagen. Gruppen ledes af Dr. Silvia Ginés, og har netop fået offentliggjort deres forskning i tidsskriftet Human Molecular Genetics.

CBP og hukommelsesgener

Gener, som gør celler i stand til at udføre et bestemt job, tændes eller slukkes ofte på samme tid. En gruppe af gener hjælper måske med 'hukommelse', mens en anden kan hjælpe med 'at reagere på skade' eller 'at fjerne skrald' og så videre.

En stor gruppe af gener, som er vigtig for synapser og hukommelse, bliver kontrolleret af et genreguleringsprotein kaldet **CBP**.

CBP er et histoneacetylase-enzym - det sætter acetylgrupper på histoner, hvilket konverterer dem til deres 'åbne' form så cellens DNA kan læses. Så eftersom DNA'et er pakket for stramt i HC, burde CBP være 'en af de gode'.

Tidligere arbejde har vist, at mutant huntingtinprotein indvirker på CBP's funktion, og at mængden af CBP er mindre i HC-dyremodeller og menneskelige patienter. Og celler med HC-mutationen, der er genetisk manipulerede til at producere mere CBP end normalt, overlever længere end celler med den normale mængde af CBP.

Hvad der ikke var klart var, om CBP faktisk var involveret i problemer med hukommelsen i HC, og om en behandling, som øger effekten af CBP vil beskytte mod disse problemer. Det er, hvad Ginés satte sig for at studere i mus med HC-mutationen.

At teste hukommelsen

Der findes forskellige former for hukommelse. At huske begivenheder fra din barndom er noget andet end at komme i tanke om et telefonnummer man lige har hørt. Forskere er nødt til at designe eksperimenter omhyggeligt, for at sikre at de tester hukommelsen på en præcis måde.

Ginés og hendes hold anvendte to forskellige hukommelsestests. Den ene test udnyttede, at mus har en tendens til at undersøge nye objekter hvorved både korttids- og langtidshukommelsen for objekter kunne undersøges - dette kaldes genkendelseshukommelse (på engelsk recognition memory).



HC-mus havde problemer med at huske velkendte ting og ruter. Det HDAC-hæmmende middel trichostatin beskyttede disse evner.

I den anden test brugte de en svømmelabyrint til at undersøge musenes evne til at lære og huske steder - dette kaldes den rumlige hukommelse (på engelsk spatial memory).

De fandt, at HC-mus havde problemer med begge typer hukommelse. HC-musene var gode til at lære, men glemte hvilke objekter, de havde set før, og for vild i svømmelabyrinten oftere end mus uden HC-genet.

Er CBP involveret i hukommelsesproblemerne i HC?

Da de havde vist, at musene havde problemer med hukommelsen, kiggede Ginés på CBP-niveauet og de gener der kontrolleres af CBP i hippocampus - hukommelsesdelen i hjernen. (Interessant faktum: Hippocampus har fået sit navn fra det græske ord for 'søhest', fordi den har samme form).

Niveauet af CBP var meget lavere i hippocampus hos HC-mus. Interessant nok så det CBP, der kunne ses, ud til at binde sig til klumper af mutant huntingtin - som om det mutante protein 'indfangede' CBP.

Eftersom CBP mærker histoner med acetylmærkater, spekulerede Ginés hold over, hvorvidt der ville være færre acetylmærkede histoner i mus med HC-genet - og det var præcis, hvad de fandt. Og da de målte aktiveringsniveauet af hukommelsesgener, der bliver kontrolleret af CBP, var de lavere end forventet.

Alt i alt tyder dette på, at mutant huntingtin kan forstyrre CBP's nyttige funktioner, og dermed slukke for vigtige hukommelsesgener, hvilket igen får HC-mus til at være mere glemsomme.

HDAC-hæmmere til undsætning?

Eftersom CBP synes at være godt for hukommelsen gennem mærkningen af histonerne med acetylgrupper, besluttede Ginés sig for at se om de kunne beskytte hukommelsen ved hjælp af et lægemiddel, der havde en lignende effekt.

Det stof de brugte, hedder **trichostatin**, og er et antibiotikum, der dræber svampe. Trichostatin er også en HDAC-hæmmer - det virker indirekte ved at reducere aktiviteten af HDAC-enzymet, hvilket så øger acetylmærkningen af histoner.

Som Ginés håbede, bevarede HC-mus behandlet med trichostatin evnen til at genkende kendte objekter. Og de behandlede mus havde flere acetylmærkede histoner, og højere niveauer af hukommelsesrelaterede gener, som forventet.

Hvad betyder det?

Tab af evnen til at tænke er en væsentlig årsag til problemer inden for Huntington's chorea, der



Dette studie fokuserede på hippocampus - en del af hjernen som er vigtig for hukommelsesfunktionen. Den er opkaldt efter en søhest på grund af dens form.

ofte starter tidligt og som regel bliver værre efterhånden som sygdommen skrider frem. Ingen lægemidler har indtil nu vist sig at hjælpe i mennesker, så dette er et område, hvor der virkelig er behov for fremgang.

Vi var allerede temmeligt begejstrede for muligheden for, at HDAC-hæmmende medicin kunne være i stand til at beskytte neuroner i HC. Selvom vi endnu mangler at se et vellykket forsøg med patienter, har de produceret fornuftige resultater i dyremodeller.

Denne forskning giver en forjættet udsigt til, at HDAC-hæmmere kan være i stand til at beskytte hukommelsesfunktionen direkte gennem forbedret kontrol af regulering.

Sikrere og mere effektive lægemidler baseret på HDAC-hæmmere er allerede ved at blive udviklet, hvilket er endnu en grund til at holde øje med udviklingen.

Denne artikel blev opdateret d. 22. december 2011 for at præcisere forholdet mellem histoner, acetylering og HAT- og HDAC-enzymmer i HD

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

Ordliste

Hippocampus Den søheste-formede del af hjernen, der er essentiel for hukommelsen

Neuron Hjernecelle, der opbevarer og videresender information.

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

Effekt et mål for om en behandling virker eller ej

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

© 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 23. juli 2017 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/063>