

At skyde budbringeren med enkeltstrengt RNA-genhæmning



Ny 'enkelt-strengt' RNA-genhæmningsmedicin kan være mere sikkert og effektivt til at behandle Huntingtons Sygdom

Skrevet af Dr Nayana Lahiri den 12. oktober 2012

Redigeret af Dr Ed Wild; Oversat af Signe Marie Borch Nielsen

Oprindelig offentliggjort 24. september 2012

Efter store fremskridt i de seneste år, er vi tættere end nogensinde på kliniske patientforsøg med huntingtin-nedsættende medicin eller såkaldt 'genhæmning' som potentiel behandling for Huntingtons Sygdom. Nyere, bedre og mere sikre teknikker er altid velkomne, og begejstringen er stor over lanceringen af det nye 'enkeltstrengede RNA-genhæmning'. Så hvad handler det egentlig om alt sammen?

Genhæmnings-lægemidler ("gene silencing-lægemidler") virker ved at give celler besked på ikke at lave huntingtinprotein, der jo ellers er årsagen til de skader, der giver Huntingtons Sygdom. Dette gør lægemidlerne ved at påvirke de systemer i cellerne, der fremstiller proteiner.

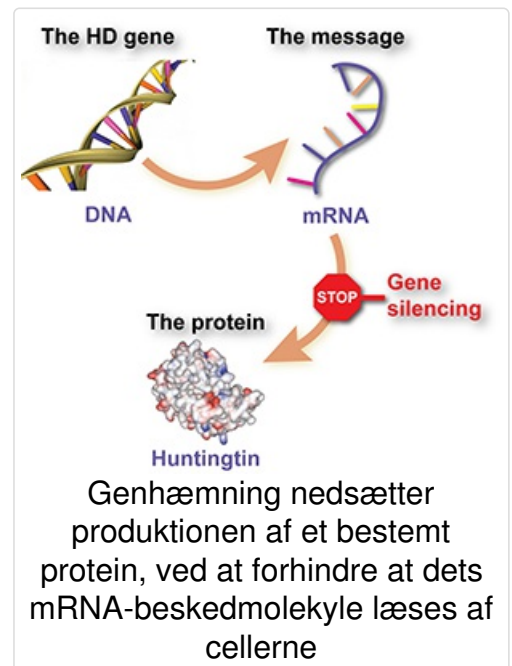
Der er to hovedtyper af genhæmningsmedicin: **antisense-oligonukleotider** (ASO'er) og **RNA-interferens** (RNAi). Denne artikel handler om RNA-interferens.

Ud over at arbejde intenst på at få igangsat kliniske forsøg så hurtigt som muligt, har forskerne også arbejdet på at udvikle en ny og forhåbentlig forbedret RNA-interferensteknik. For at forklare forskellen på denne og de eksisterende teknikker, er vi nødt til at forklare lidt om, hvordan gener bliver aflæst, så cellerne kan lave proteiner. Hold ud - det er det værd!

Hvad er DNA og RNA?

DNA er instruktionen i, hvordan man laver mennesker. Det er et langt molekyle, der består af sammensatte byggeklodser kaldet **baser**, som findes i 4 'varianter' - C, A, G og T. Det er de bogstaver, som vores genetiske kode er skrevet med.

DNA er formet som en 'dobbeltspiral' bestående af to strenge, der passer sammen. Hver streng er en kæde af baser, og de to strenge holdes sammen af kemiske bindinger mellem baserne på hver streng. A danner par med T og C danner par med G.



For at komme fra DNA til et protein, skal der laves en 'arbejdskopi' af DNA'et. Kopien hedder 'messenger'-RNA ('besked'-RNA) eller mRNA. RNA er nært beslægtet med DNA, men ser lidt anderledes ud.

mRNA er den opskrift, som fortæller en celle, hvordan den skal sætte et protein sammen. Når en celle laver protein - herunder huntingtinprotein - så sker det ved at læse vejledningen i det stykke mRNA, der svarer til det protein der skal laves.

Hvis man påvirker huntingtin-mRNA'et - eller 'skyder budbringeren' - så forhindrer man, at der bliver lavet huntingtinprotein, og det er grundlaget for genhæmning i RNA-interferens.

OK - tilbage til genhæmning

Hidtil har RNA-baserede genhæmningsteknikker anvendt dobbeltstrengede RNA-molekyler, der kaldes **siRNA**. Dobbeltstrengt RNA har været nødvendigt indtil nu, fordi enkeltstrengt RNA bliver ødelagt af cellernes egne mekanismer til affaldsrydning før det kan nå at have en effekt.

Når det når ind i cellerne, skal det dobbeltstrengede RNA-molekyle skilles ad i enkeltstreng, for at den ene kan binde sig til huntingtin mRNA-molekylet. Derefter 'tygger' et enzym i cellen huntingtin mRNA'et i stykker, så det muterede protein aldrig bliver lavet.

Vi ved, at denne metode effektivt kan reducere mængden af det mutante HS-protein, der bliver lavet i cellerne. Hvad vi er mindre sikre på er, om den uønskede streng, der ikke binder sig til huntingtin-mRNA'et, har nogle negative bivirkninger på cellerne. Det er muligt, at kroppen angriber den streng, der er tilovers og dermed forårsager skader. En anden mulighed er, at den ekstra streng kan binde sig til andre mRNA-molekyler og forhindre, at andre vigtige proteiner bliver fremstillet.

Dobbeltstrengede siRNA-molekyler spredes ikke særlig langt i hjernen, hvilket gør det svært at behandle store områder af hjernen.

Endelig er det også problematisk, at dobbeltstrengede siRNA-molekyler har brug for at blive pakket ind på en kompliceret måde for at få dem til de rigtige væv, så de kan gøre deres arbejde.

Der har været undersøgelser på muse- og abe-dyremodeller for Huntingtons Sygdom, som viste, at siRNA-molekyler er sikre og effektive, men forskere er en forsigtig flok, for vi er nødt til at være virkelig sikre på, hvor sikkert et lægemiddel er, før man giver det til mennesker. Det sidste vi ønsker er at gøre HS værre.

Enkeltstrengt siRNA

En idé, som måske kan reducere risikoen for dårlige bivirkninger af RNA-interferens, er at fremstille enkelt-strengede siRNA-molekyler. Men hvordan kan man overvinde stabilitetsproblemet - den der irriterende vane, celler har med at hakke de enkeltstrengede RNA-molekyler i småstykker?

Efter en masse hårdt arbejde har en gruppe forskere under ledelse af David Corey i Dallas, i

samarbejde med lægemiddelfirmaet ISIS, netop annonceret, at de har løst problemet. For at give dig en idé om, hvor meget begejstring dette har forårsaget, så var det nok til at deres arbejde blev annonceret i ikke én, men to artikler i samme udgave af det meget ansete tidsskrift Cell. Lidt af et scoop!

Ved at foretage nogle kemiske modifikationer i forhold til tidligere forsøg, har Coreys team lavet et enkeltstrengt siRNA-molekyle, som de kunne pakke ind i en enkel saltvandsopløsning. De injicerede det enkeltstrengede siRNA i de væskefyldte rum, som omgiver hjernen, i en HS-musemodel, og kunne derefter vise, at det binder til huntingtin-mRNA, og forhindrer, at der bliver lavet HS-protein.

Win-win-win?

Og i modsætning til de dobbeltstrengede siRNA-lægemidler, der er blevet testet før, så spredte virkningerne af det enkeltstrengede siRNA sig i hele hjernen, i stedet for at begrænse sig til et lille område tæt ved injektionsstedet. Så i hvert fald i disse mus var brugen af enkeltstrengt siRNA en win-win-situation: det var stabilt, og det spredtes bedre i vævet.

Ikke nok med det, forskerne gik et skridt videre. Ved at ændre strukturen af deres molekyle en lille smule, kunne de også skabe et enkeltstrengt siRNA-molekyle, som kun blokerede produktionen af **mutant** HS-protein og ikke den normale version af HS-proteinet. De gjorde dette ved at målrette siRNA-molekylet mod den abnormt lange 'CAG'-sekvens i HS-genet.

Med et enkeltstrengt siRNA-molekyle behøver vi ikke at bekymre os om, hvad skade den anden streng kan gøre, og ved udelukkende at ramme det mutante huntingtin-mRNA, så er der mindre bekymring over de mulige virkninger der kan være ved at standse produktionen af det normale HS-protein.




Hvad bliver det næste?

Det ser ud til, at denne nye metode er sikker og effektiv i musemodeller. Nu skal vi sørge for, at det også er sikkert og effektivt i andre, større dyremodeller før man overvejer at starte på humane forsøg. Det er det der sker nu!

De sidste spørgsmål

Endnu et par spørgsmål vil skulle besvares, før enkelt-strengt RNA-interferens kan testes i mennesker.

For det første findes der andre gener som indeholder områder med CAG-gentagelser. Vi ved

	Stable in cells?	Good silencing?	Spreads far?
 Double-stranded siRNA	✓	✓	✗
 Single-stranded siRNA	✗	✗	✓
 Modified Single-stranded siRNA	✓	✓	✓

Enkeltstrengede siRNA-lægemidler kan kombinere effektiviteten af dobbeltstrengt RNA med enkeltstrengede molekylers evne til at spredes i hjernen

endnu ikke, om brugen af enkeltstrengede siRNA-molekyler målrettet mod sådanne CAG-områder uforvarende kan slukke for andre vigtige gener.

Derudover er der problemet med levering. Hvordan skal vi nå ind til de vigtige dele af hjernen hos patienter med Huntingtons Sygdom? Heldigvis er der forskere indenfor HS og andre sygdomme, der allerede arbejder på dette. En afprøvning af et lignende stof fremstillet af enkeltstrenget DNA er ved at blive afprøvet i motorneuron-sygdommen ALS lige nu.

Endelig er der spørgsmålet om, hvordan vi skal måle og overvåge effektiviteten af behandlingen. I dyremodeller kan vi gøre dette ved at se på hjernevæv, og måle hvor meget huntingtinprotein der er blevet lavet. Dette er meget mere vanskeligt at gøre i mennesker, men topforskere arbejder på sagen, og vi tror, at vi er ved at være klar til at starte forsøg op med patienter med Huntingtons Sygdom.

Flere potentielle anvendelsesmuligheder for enkeltstrenget siRNA

Her til sidst kan vi lave en lille snigpremiere på en anden mulig anvendelse af enkeltstrenget siRNA. Forskere overvejer også at bruge det i kombination med stamcelleforskning. Kort sagt arbejder man på at tage hudceller fra personer med Huntingtons Sygdom og forvandle dem til neuroner. Disse neuroner kan derefter behandles med enkeltstrengede siRNA-molekyler, for at reducere indholdet af skadeligt HS-protein før cellerne transplanteres ind i hjernen.

Det vil vare mange år, før kombinationen af enkeltstrenget siRNA med patient-afledte stamceller kan bruges som behandling, men det er en smart idé, og det er godt at vide, at alle muligheder er ved at blive undersøgt. I mellemtiden forventer vi, at kliniske forsøg med enkeltstrenget siRNA nærmer sig med ret hastige skridt.

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

Ordliste

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

Stamceller celler, der kan dele sig og blive til andre typer celler

Effekt et mål for om en behandling virker eller ej

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

