

Proteiner, der fungerer som 'vagthunde' afslører overraskende sammenhæng imellem Huntingtons Sygdom og andre hjernesygdomme

DNA/RNA-bindende proteiner kan være involverede i de ødelæggelser, der ses ved HS og andre hjernesygdomme

Skrevet af Melissa Christianson 15. april 2013 Redigeret af Dr Ed Wild
Oversat af Mette Gilling Nielsen Oprindelig offentliggjort 10. januar 2013

DNA/RNA-bindende proteiner, der er en smart gruppe af proteiner, som 'passer på' de genetiske instruktioner der styrer hjernecellerne, ved man allerede spiller en vigtig rolle i sygdomme som Alzheimers Sygdom og motorneuronygdom. Ny forskning tyder på, at disse proteiner også kunne være nøglespillere - og føre til nye behandlingsmuligheder - ved Huntingtons Sygdom.

Et velkendt tema: dræbt af protein

Mennesker er født til at genbruge - ikke kun de ting, vi smider i de øko-venlige skraldespande. Vi genbruger idéer, ligesom **Hamlet** er genskabt som **Løvernes konge** eller **Romeo og Julie** som **West Side Story**.



DNA/RNA-bindende proteiner kan beskytte dit DNA, men det kan gå galt som når en vagthund løber løbsk. Forskere har undersøgt disse proteiner ved genetisk at erstatte 'vagthunden' med en mere tam version af proteinet.

Interessant nok er forskerne nu ved at opdage, at vores krop gør nøjagtigt det samme - især når det drejer sig om hjernesygdomme. I de senere år er det blevet stadig mere tydeligt, at hjernecellerne overordnet set kun har nogle få måder at blive syge og dø på - og ligeledes at reagere på hvis de ikke har det godt. Og det ser ud som om, at disse måder bliver genbrugt på tværs af mange forskellige hjernesygdomme.

En af de mest almindelige måder en neuron kan blive syg på involverer proteiner, der er cellernes molekylære maskiner. Proteiner laver alt fra at håndtere energien til at opretholde en celledens form. I mange hjernesygdomme bliver proteinerne ødelagt og stopper med at udføre deres arbejde korrekt. Hvis det arbejde som proteinet udførte var vigtigt - eller hvis det ødelagte protein kommer i vejen for andre proteiner, der forsøger at udføre deres eget arbejde - så kan neuronerne blive syge og dø.

Overordnet set synes løsningen på dette problem at være tydelig: reparer det ødelagte protein så det igen kan udføre sit arbejde. Medmindre du arbejder med en sygdom som Huntingtons Sygdom, hvor den nøjagtige genetiske årsag i alle tilfælde er kendt, så kan det være overraskende svært at gøre dette. En gennemsnitlig hjernecelle indholder mange tusinde forskellige proteiner, så at identificere det ene, der skal repareres i en specifik sygdom kan være et vanskeligt problem.

DNA/RNA-bindende proteiner: Vagthunde for DNA'et

Ny forskning udført af en canadisk gruppe, der forsøger at finde ud af, hvad der går galt ved Huntingtons Sygdom, har fremhævet vigtigheden af en særlig type proteiner kaldet 'DNA/RNA-bindende proteiner'. Denne forskning har i øvrigt fremvist nye spændende forbindelser imellem Huntingtons Sygdom og andre hjernesygdomme.

Normalt fungerer DNA/RNA-bindende proteiner som vagthunde, der beskytter hjernecellernes genetiske instruktioner. Ved at binde sig til specifikke genetiske budskaber, kan DNA/RNA-bindende proteiner styre hvilke instrukser hjernecellerne giver til deres andre proteinarbejdere. Det betyder, at DNA/RNA-bindende proteiner er ekstremt vigtige, fordi de let kan påvirke, hvad der foregår inde i en hjernecelle.

DNA/RNA-bindende proteiner findes normalt kun i cellekernen (dvs. kontrolrummet), hvor de har let adgang til de genetiske instruktioner, som det er meningen de skal passe på. Men ved HS og andre hjernesygdomme, undslipper de DNA/RNA-bindende proteiner kernens indhegning og løber frit omkring i resten af cellen.

Vi kan tænke på denne 'flugt' som svarende til, hvad der sker, når din nabos vagthund Rex bryder ud af sin gård: Når Rex ikke længere begrænses til at være hvor han burde være så løber han løbsk rundt og terroriserer nabolaget. For at normalisere nabolaget igen må din nabo fange Rex eller forhindre ham i overhovedet at stikke af.

Nogle HS-forkere tror på, at hvis man på nøjagtig samme måde kunne forhindre de DNA/RNA-bindende proteiner i at undslippe kernen og løbe frit rundt i resten af cellen så kunne man stoppe hjernecellernes død ved HS.

»Denne forskning viser en ny forbindelse imellem HS og andre hjernesygdomme, hvilket giver os en flyvende start på studierne af disse proteiner «

Hvordan tester man denne idé i et laboratorium?

For at teste denne idé skabte forskere ledet af Dr J. Alex Parker fra 'University of Montreal', Qu'ebec, dyremodeller til at undersøge visse aspekter af HS. De gensplejsede orme og mus for at give dem det ekstra lange huntingtingen ligesom alle patienter med Huntingtons Sygdom. Disse dyr udvikler cellulære- og adfærdsmæssige abnormiteter, såsom massiv hjernecelledød og ændret følsomhed over for at blive rørt ved, som forskerne mener efterligner aspekter af den menneskelige sygdom.

Parkers hold benyttede dernæst disse dyr til at undersøge om de cellulære- og adfærdsmæssige abnormiteter kunne forhindres hvis de påvirkede to specifikke DNA/RNA-bindende proteiner. Navnene på disse to proteiner (**TDP43** og **FUS**) er ikke særlig vigtige. Det, der er vigtigt er, at disse proteiner er kendt for at kunne slippe ud af kernen ved HS i mennesker.

TDP43 og FUS blev delvist valgt til denne undersøgelse, fordi de for nyligt blev anset for at være involveret i to andre hjernesygdomme - **frontotemporal demens** og **motorneuronsygdom** (også kendt som Lou Gehrig sygdom og ALS).

Hvad fandt de ud af?

Først forstyrrede forskerne funktionen af de to DNA/RNA-bindende proteiner i orme ved at erstatte de almindelige versioner af proteinerne med versioner, der ikke fungerede. I vores vagthundsanalogi, ville det svare til, at erstatte Rex med en miniature-puddehund. Selv om pudlen undslipper, vil den sandsynligvis ikke lave ravage i hele nabolaget.

De fandt ud af, at denne proteinudskiftning forhindrede de abnormiteter, der normalt opstår i HS-orme, i at opstå selvom det mutante huntingtinprotein stadigvæk var til stede. Det antyder, at et samspil mellem det mutante huntingtin og de normale DNA/RNA-bindende proteiner er nødvendig for at skaderne opstår.

For at underbygge, at det at påvirke DNA/RNA-bindende proteiner kan være nyttigt ved HS, vendte forskerne sig dernæst mod nogle HS modelmus. I hjerneceller fra disse mus, benyttede de en smart metode til helt at slippe af med de to DNA/RNA-bindende proteiner. Forskerne forhindrede i bund og grund proteinerne i at blive dannet - hvilket betyder, at de i teorien ikke kunne være til stede og ødelægge noget i musehjernecellerne.

I vores vagthundsanalogi ville dette svare til at kastrere Rex' far, så Rex aldrig ville blive født. En hund, der ikke eksisterer, kan heller ikke terrorisere nabolaget.



Nye sammenhænge imellem sygdomme gør det muligt for os at benytte os af et hav af ekspertise og undersøgelser fra andre forskere hvilket forbedrer alles forståelse og fremskynder fremskridt.

Spændende nok fandt forskerne ud af, at hvis man forhindrede disse proteiner i at blive lavet så forhindrede man samtidig musehjernecellerne fra at dø af deres ekstra lange huntingtingen.

Ud fra disse eksperimenter konkluderede forskerne, at de to DNA/RNA-bindende proteiner som de studerede kan være involveret i HS. Ydermere foreslog de, at påvirkning af disse proteiner kunne give nye behandlingsmuligheder for HS.

Så hvad betyder det for HS?

Det er en spændende nyhed, at indgriben i funktionen af to specifikke DNA/RNA-bindende proteiner forbedrer HS-modeller. Disse undersøgelser hjælper os til at forstå hvordan Huntingtons Sygdom fører til død af hjerneceller - hvilket potentielt kan føre til udvikling af nye lægemidler som der er så stort et behov for for HS-patienterne.

Og da de to DNA/RNA-bindende proteiner som forskerne undersøgte også er vigtige ved frontotemporal demens og ALS, skaber denne forskning en ny forbindelse mellem Huntingtons Sygdom og disse andre hjernesygdomme. Selv om disse andre sygdomme i øjeblikket er lige så uhelbredelige som HS, betyder denne sammenhæng alligevel, at forskerne kan genbruge noget af den forskning, der er udført i forbindelse med de andre sygdomme til at få en flyvende start på at afdække, hvad der går galt med disse proteiner i HS.

Og det gælder begge veje - Huntingtons Sygdom, hvor den genetiske årsag er kendt, kan nu anvendes som model til at studere funktionen af disse DNA/RNA-bindende proteiner på en måde, der kan hjælpe forskere forstå andre sygdomme.

Selvfølgelig er det vigtigt at huske, at alle tidlige videnskabelige resultater skal tages med et gran salt. For det første undersøgte forskerne her dyremodeller for HS (ikke mennesker), så der er masser af arbejde, der skal gøres for at vise, at de samme proteiner er vigtige i mennesker. For det andet, selv hvis DNA/RNA-bindende proteiner spiller en vigtig rolle for udviklingen af HS i mennesker, så tager det lang tid og mange ressourcer at udvikle lægemidler rettet mod disse proteiner og er dermed stadig langt fra at være reelle muligheder i klinikken.

Men disse resultater åbner op for en helt ny tilgang - og en spændende mulighed for at forskere fra forskellige sygdomsområder kan hjælpe hinanden - til at finde ud af hvordan Huntingtons Sygdom skader neuroner og identificere nye lægemiddelmål.

Forfatterne har ingen interessekonflikter. [For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...](#)

ORDLISTE

Frontotemporal demens En degenerativ hjernesygdom, som kan skabe problemer med tale og opførsel

Motorneuronygdom En fremadskridende neurologisk sygdom hvor motorneuroner (styrer bevægelser) dør. Også kendt som ALS eller Lou Gehrigs Sygdom.

Neuron Hjernecelle, der opbevarer og videresender information.

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

© HDBuzz 2011-2018. 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 19. juli 2018 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/111>

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.