

## Forsvundet ved oversættelsen? Ny viden om hvordan proteinet for Huntingtons Sygdom dannes



Dannelsen af normalt- og ekstra langt huntingtin kontrolleres forskelligt. En ny måde at holde cellerne sunde på ved

Skrevet af Melissa Christianson den 8. april 2013

Redigeret af Dr Ed Wild; Oversat af Mette Gilling Nielsen

Oprindelig offentliggjort 1. april 2013

*Alle har to kopier af huntingtingenet, men Huntingtons Sygdom opstår når den ene af de to kopier bliver ekstra lang. Ny forskning viser, at de kontrolmekanismer, som styrer hvordan cellerne benytter henholdsvis de normale og ekstra lange instruktioner til at danne protein er forskellige. Disse kontrolmekanismer kan måske være nye lægemiddelmål for HS.*

### Du siger kartoffel....

Vi har nu vidst i 20 år, at årsagen til Huntingtons Sygdom (HS) er en mutation i **huntingtingenet**. I mennesker der udvikler sygdommen, har den ene af de to kopier af genet et stykke, der er gentaget ekstra mange gange så genet bliver ekstra langt.

Det svarer til, at hvis vi skriver det normale huntingtingen som ordet 'kartoffel' så vil HS-patienter have én kopi af huntingtingenet, der er stavet forkert som 'kartoftoffel' eller måske endda 'kartoftofoftoffel'.

Det er den ekstra lange kopi af huntingtingenet, der gør neuroner (nerveceller) syge, fordi det får dem til at producere en ekstra lang, skadelig udgave af huntingtinproteinet.

Ét problem forskerne har er at udvikle behandlinger, der kan minimere den skade som det ekstra lange protein forårsager, samtidig med at de nyttige funktioner af proteinet med normal længde bibeholdes. Det er ikke let at gøre, fordi proteinerne er identiske bortset fra den del, der er gentaget for mange gange i det mutante protein. Imidlertid har ny forskning udført af en tysk gruppe, kaste nyt lys over dette problem. Undersøgelsen blev offentliggjort i tidsskriftet 'Nature Communications'.



Aktiviteten af hjælpe-komplekser, der fungerer som hjælpe-kokke under dannelsen af et protein, påvirkes af længden af huntingtingenet.

### Tilblivelsen af et protein

For at forstå de nye forskningsresultater bliver vi nødt til først at beskrive hvordan cellerne rent faktisk laver et protein.

Tilblivelsen af alle proteiner starter på samme måde idet instruktionerne for alle proteiner er skrevet i den genetiske kode i cellen - vores DNA. Først producerer cellen en arbejdskopi af DNA-instruktionen, der er fremstillet af en beslægtet kemisk forbindelse, der kaldes RNA. Denne kopieringsproces kaldes **transskription**.

RNA-instruktionerne flyder rundt i cellen indtil de støder på en struktur, der kaldes et **ribosom**. Når en RNA-instruktion og et ribosom mødes bruger ribosomet instruktionen til at samle et protein. Denne proces kaldes **translation**.

Du kan tænke på translationen som det, der sker når en kok forbereder sin verdensberømte chili-ret: kokken (ribosomet) bruger sin favoritopskrift (RNA-instruktionen) til at lave chili-retten (et protein).

Ligesom en kok til tider får hjælp fra en assisterende kok under madlavningen så får ribosomerne også af og til lidt hjælp til at danne proteinerne. I disse tilfælde mødes ribosomerne med specielle **hjælpe-komplekser** i cellen. Hjælpe-komplekset gør ribosomet i stand til at oversætte den genetiske instruktion til protein hurtigere, end ribosomet ville have kunnet på egen hånd.

## En smule hjælp fra mine venner

Med denne grundlæggende viden om translationprocessen i mente, besluttede en gruppe HS-forskere (ledet af Susann Schweiger fra Max Planck Institutet for Molekylær Genetik i Berlin) sig for at undersøge, hvordan huntingtin-proteiner bliver dannet ud fra gener af forskellig længde.

Som forventet fandt de ud af, at både de normale og ekstra lange genetiske instruktioner blev translateret (oversat) til huntingtin-proteiner når de mødte et ribosom (kokken fra vores analogi ovenfor).

Under translationen kan RNA-instruktionerne til de **ekstra lange** huntingtinproteiner dog også interagere med et hjælpe-kompleks (den assisterende kok fra vores analogi). En tilsvarende interaktion blev ikke set imellem RNA-instruktioner for huntingtin af normal længde og hjælpe-komplekserne.



På grund af samspillet med hjælpekomplekset dannede cellerne mere huntingtinprotein med ekstra længde end almindeligt huntingtinprotein.



Det viser sig, at jo længere RNA-instruktionerne er, jo bedre kan de interagere med hjælpekomplekserne. Fordi hjælpekomplekserne gør translationen mere effektiv betyder det, at cellerne danner mere huntingtin-protein med ekstra længde end normal længde.

## Forsvundet ved oversættelsen: At nedsætte mængden af ekstra langt huntingtingprotein

Forskerne spekulerede på, om de kunne påvirke mængden af huntingtin-protein af normal- og ekstra længde ved at påvirke hjælpekomplekserne.

Da hjælpe-komplekserne primært interagerer med de ekstra lange huntingtin-instruktioner, burde en blokade af hjælpe-komplekserne føre til en nedsat mængde huntingtinprotein med ekstra længde.

Når forskerne blokerede hjælpe-komplekserne med kemiske stoffer, eller forhindrede cellerne i overhovedet at danne hjælpe-komplekserne, så så de det de forventede - der blev dannet mindre af det ekstra lange huntingtinprotein.

At nedsætte mængden af det ekstra lange huntingtinprotein på denne måde er tiltalende fordi det sker inden proteinet overhovedet er blevet dannet. Hvis vi kunne gøre dette i mennesker ville det betyde, at det ekstra lange huntingtinprotein aldrig ville få en chance for at gøre neuronerne syge.

## Har dette nogen betydning for jagten på HS-behandlinger?

Denne forskning viser én effektiv måde til selektivt at påvirke produktionen af normallængde- og ekstra langt huntingtinprotein. Det ville være en form for 'huntingtin sænkning' eller 'genhæmning', men en metode, der ikke ligner DNA- eller RNA-baserede lægemidler, der er vanskelige at få ind i hjernen.

Ud over hjælpe-komplekset selv, leder forskerne også efter lægemiddelmål længere nede i protein-produktionsprocessen.

Et sådant lægemiddelmål er **mTOR** - et protein, der er faktisk allerede er på tale som et potentielt lægemiddelmål for Huntingtons Sygdom.

Vi har i noget tid vidst, at lægemidler, der forstyrrer mTORs funktion fører til nedsat mængde af det mutante huntingtinprotein ved at hjælpe cellerne med at ødelægge proteinet efter det er lavet. Den nye forskning viser, at disse lægemidler måske også har en anden virkemåde idet de altså nedsætter den mængde, der bliver lavet af det ekstra lange huntingtingprotein.

mTOR er særligt fristende som lægemiddelmål, fordi FDA (Food and Drug Administration, USA), som bestemmer hvilke lægemidler, der kan anvendes til mennesker, allerede har godkendt nogle mTOR-hæmmere til behandling af kræft og ved organtransplantationer. Hvis det virkelig er en effektiv behandlingsstrategi for HS kan lægemidler, der allerede findes på markedet få et nyt formål - at behandle Huntingtons Sygdom.

## Skal vi lade champagnepropperne springe?

Ikke endnu! For det første blev al denne nye forskning om hjælpe-komplekserne og mTORs rolle i at danne ekstra lange huntingtinproteiner udført i celler eller mus. Disse laboriemodeller er kun det første skridt i forståelsen af sygdommen i mennesker, så der er



Et mål for forskning i 'huntingtinsænkende' behandlinger er at nedsætte dannelsen af den skadelige version af proteinet samtidig med at den gavnlige version af proteinet fortsat kan produceres af cellerne.

stadigvæk en masse arbejde, der skal gøres før vi ved, om disse mekanismer rent faktisk er vigtige for rigtige mennesker med Huntingtons Sygdom.

For det andet, selv om disse mekanismer skulle vise sig at være vigtige, så kan bivirkningerne ved indtagelse af lægemidler rettet mod disse mekanismer, gøre det vanskeligt at anvende dem ved Huntingtons Sygdom.

For eksempel virker de ovenfor beskrevne FDA-godkendte mTOR-hæmmere fordi de er giftige og undertrykker immunsystemet. Det gør den medicin effektiv mod kræft og til at forhindre afstødning af organer. Men da mTOR-hæmmere skal tages i mange år ved Huntingtons Sygdom, kan disse virkninger gøre dem uegnede som lægemidler for HS.

## Summa summarum

Dette forskningsprojekt viser en fascinerende ny tilgang til tingene og er med til at flytte HS-forskningen i den rigtige retning. Jo mere vi ved om hvordan det normale og ekstra lange huntingtinprotein bliver dannet og fungerer i hjernecellerne, des bedre er vi udstyret til at finde behandlinger for HS.

---

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

---

## Ordliste

**Huntingtin-protein** proteinet, der dannes af HS-genet

**genhæmning** en måde at behandle HS på, hvor der benyttes målrettede molekyler, der fortæller cellerne, at de ikke skal producere det skadelige huntingtin-protein

**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](http://hdbuzz.net)

Dannet 23. juli 2017 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/121>