

Et DNA-reparerende protein ændrer stabiliteten af lange CAG-områder i det muterede gen for Huntingtons Sygdom

Fejl i den essentielle DNA-reparationsprocess i cellerne kan måske forklare 'ustabiliteten af CAG-gentagelserne' i HS

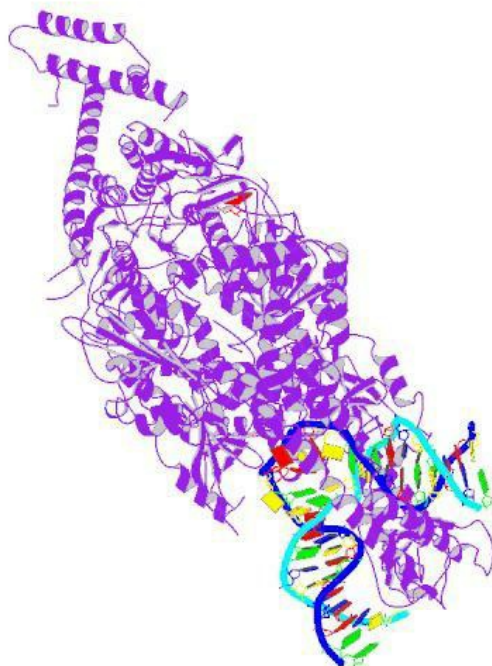
Skrevet af Carly Desmond | 10. juni 2013 | Redigeret af Dr Jeff Carroll

Oversat af Majken Siersbæk | Oprindelig offentliggjort 3. juni 2013

Proteinet MSH3 spiller en vigtig rolle i cellerne, idet det er med til at finde og reparere genetiske fejl og skadet DNA. Men et nyt studie udført af forskere ved 'Torontos Universitet, Hospitalet for Syge Børn' antyder, at MSH3 måske er en medvirkende faktor til udviklingen af Huntingtons Sygdom (HS) idet det øger ustabiliteten af CAG-gentagelserne i hjernen.

Problemet med genetisk ustabilitet

Den grundlæggende årsag til Huntingtons Sygdom (HS) er velkendt. Et segment af tre byggesten med den genetiske kode cytosin-adenosin-guanin (eller mere simpelt, 'C-A-G'), der gentages i begyndelsen af HS-genet, er overdrevent langt hos personer, der udvikler sygdommen.



MSH proteinfamilien (lilla) søger efter fejl langs DNA'et (parrede strenge).

CAG-gentagelsen varierer meget i befolkningen, selv i ikke-sygdomsramte individer. Den normale længde af gentagelsen kan variere fra 6 til 36, mens gentagelser længere end 40 uværgeligt medfører Huntingtons Sygdom.

Men længden på CAG-gentagelsen har andre, forudsigelige egenskaber. Antallet af gentagelser bestemmer ikke kun hvorvidt en person vil udvikle Huntingtons Sygdom, men det kan også bruges til at estimere i hvilken alder sygdomssymptomerne omtrent begynder at opstå. Jo længere gentagelsen er, des tidligere begynder HS i gennemsnit.

I familier, der bærer mutationen for HS, ser man af og til 'anticipation' - en teknisk måde at sige, at sygdommens begyndelse kan forekomme tidligere og tidligere i efterfølgende generationer. Forskere har fundet ud af, at denne 'anticipation' kan forklares ved en biologisk begivenhed, der kaldes 'genetisk ustabilitet'.

Ustabilitet hentyder her til en tendens til, at de gentagne DNA-sekvenser bliver længere i løbet af et individs levetid. Dette kan for eksempel resultere i, at C-A-G området i HS-genet bliver længere.

Af årsager, der endnu ikke er helt forstået, forekommer genetisk ustabilitet oftere i nogle typer væv og celler end andre. For eksempel, mens længden af gentagelser i DNA'et er ret stabilt i blodet (hvor prøver, der indsamles til genetisk testning for HS tages), så forøges de ofte i sædceller.

Denne genetiske ustabilitet forklarer hvorfor 'anticipation' forekommer ved HS. CAG-gentagelserne bliver længere, hvilket betyder, at børn i gennemsnit får symptomer tidligere end deres forældre. Fordi CAG-forlængelser specielt forekommer i sædceller, er det mere sandsynligt, at 'anticipation' ses hvis HS nedarves fra faderen end fra moderen.

Denne effekt af genetisk ustabilitet mellem generationerne har været kendt i noget tid. Men nye studier kaster lys over hvordan det måske også påvirker sygdomsprognosen hos de individuelle patienter.

Ustabilitet i hjernen

Hjerneskadene ved Huntingtons Sygdom følger et bestemt mønster: ikke alle dele af hjernen degenererer i samme grad. De dele af hjernen, der er mest sårbare i HS kaldes striatum og hjernebarken. Interessant nok har forskere opdaget, at disse områder i hjernen også er de områder, der udviser mest signifikant CAG-gentagelses-ustabilitet.

Eftersom længden af CAG-gentagelsen også er tæt associeret med den alder hvor HS-symptomerne starter, så kunne forlængelse af CAG-gentagelserne i disse områder i hjernen måske forklare hvorfor de selektivt rammes ved sygdommen. Denne idé understøttes af en observation af, at de HS-patienter, der har de mest alvorlige hjerneskader også er dem, der har den mest udtalte ustabilitet af CAG-gentagelserne.

Disse fund rejser et vigtigt spørgsmål. Hvorfor har nogle HS-patienter mere udtalt genetisk ustabilitet i hjernen? Hvilke problemer kommer først, medfører mere hjerneskade en øget ustabilitet, eller medfører ustabiliteten øget hjerneskade?

For direkte at undersøge dette, søgte et hold ledet af Dr. Christopher Pearson fra Hospitalet for Syge Børn i Toronto efter gener, der kunne forklare forskellen i genetisk ustabilitet fra én person til en anden. Under denne søgen fremstod et gen, kaldet MSH3, som den bedste kandidat.

»En ulempe ved reparationsprocessen er desværre fejlagtig påsætning af ekstra CAG-gentagelser i sekvensen. Jo flere gentagelser, der påsættes, des større bliver de oprindelige problemer ligesom ved at jordskred. Dette er roden til genetisk ustabilitet. «

Beviset

For at finde gener, der måske kontrollerer genetisk ustabilitet, indsatte forskerne et lille, men giftigt, fragment af HS-genet i to forskellige **stammer** af mus. Forskellige stammer af mus er lidt ligesom personer fra forskellige familier, eller forskellige hunderacer - selvom de kaldes mus, har de forskellig genetisk baggrund.

Forskerne opdagede, at ustabiliteten i genet, der er muteret i Huntingtons Sygdom opstår i én stamme af mus (kaldet B6), men ikke i den anden (kaldet CBy). Fra tidligere studier af genetisk ustabilitet, udført af Pearsons laboratorie og andre, mistænkte forskerne, at den dramatiske forskel mellem musene måske kunne koges ned til forskelle i en bestemt biologisk process, kaldes **mismatch repair**, og mere specifikt en af dets vigtige brikker, MSH3-proteinet.

For at teste om genetiske forskelle i MSH3 medførte ændringer i gentagelses-ustabiliteten, overførte forskerne MSH3-genet fra CBy musene (som tidligere ikke viste forlængelse af CAG-gentagelsen) til B6-stammen, og omvendt.

Resultaterne var dramatiske. Ved at bytte rundt på generne mellem musestammerne blev gentagelses-ustabiliteten komplet ændret. CBy-musene, som tidligere ikke udviste ustabilitet i CAG-gentagelsen, blev nu den stamme med det højeste niveau af ustabilitet, imens B6-stammen kun udviste en lille ustabilitet. Effekten fulgte MSH3-genet!

For at bestemme hvad denne forskel kunne skyldes, søgte forskerne efter genetiske forskelle imellem MSH3-genet fra de to muse-stammer. I CBy-stammen, blev der fundet en enkelt mutation, der havde en signifikant effekt på funktionen af MSH3. Denne enkelte mutation medførte, at MSH3-proteinet blev ustabil, og blev hurtigt nedbrudt af cellen. Som resultat heraf blev alt det MSH3-protein, der blev dannet af cellen hurtigt nedbrudt hvilket nedsatte det totale niveau af MSH3 betydeligt.

Disse fund indikerede to ting: for det første - hvis en person er bærer af en mutation i deres MSH3-gen, har de måske også reduceret CAG-ustabiliteten og dermed bedre sygdomsprognose, og for det andet - at producere lægemidler, der rammer MSH3 kunne være værdifuldt til at behandle Huntingtons Sygdom, under antagelse af at ustabiliteten er vigtig.

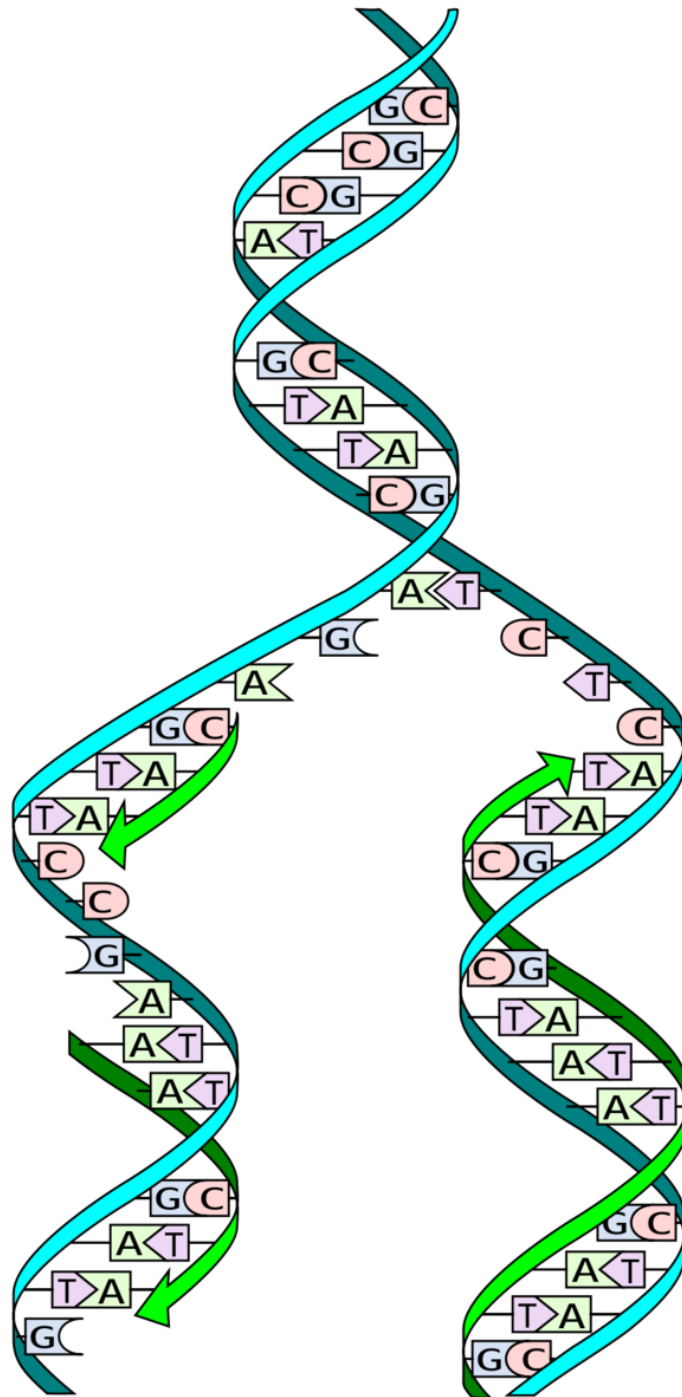
Mismatch repair og MSH3-proteinet

Så hvad er det helt præcist at MSH3 laver, og hvordan er det i stand til at påvirke prognosen for Huntingtons Sygdom? For at forklare dette, er vi nødt til at lære lidt om den meget vigtige biologiske process nævnt ovenfor, **DNA mismatch repair**.

Reparation af DNA, er generelt en nødvendig proces, der tillader vores celler at korrigere fejl, eller mutationer, der opstår i vores genetiske kode. Disse mutationer kan skyldes mange forskellige ting, nogle skyldes normale cellulære aktiviteter og nogle skadeligt miljø såsom UV-lys eller kemikalier. Nogle genetiske skader kan medføre brud i DNAet, imens andre introducerer enkelte mutationer - ændringer i sekvensen af bogstaver i DNAet.

Mismatch repair proteiner, såsom MSH2, MSH3 og MSH6 finder to forskellige typer af genetiske fejl: 'Mismatches' der opstår når DNA `et kopieres i celler der deler sig, og små sløjfer der kan dannes i DNA ´et efter et enkelt brud.

CAG-gentagelser, der medfører HS er specielt modtagelige for dannelsen af disse små sløjfer af DNA. Årsagen er relateret til DNA `ets fundamentale egenskaber, der gør det muligt for det at blive kopieret i cellen.



Under 'kopiering' af DNA, bliver to komplementære strenge af 'dobbel helix' adskilt og nye strenge bygges ved påsætning af komplementære DNA-bogstaver - en proces hvor dobbelthelixen kopieres perfekt.

Foto af: Madeleine Price Ball

Mange har hørt, at DNA 'et er en 'dobbel helix'. Dette betyder, at det er lavet af to strenge, der danner en snoet struktur. Disse DNA-strenger er ofte beskrevet som kopier af hinanden, eller spejlbilleder, men det er kun delvist korrekt.

DNA er lavet af kun 4 forskellige genetiske byggesten kaldet nukleotider, som hedder cytosin (C), guanin (G), adenosin (A) og thymidin (T). C er naturligt tiltrukket til G, mens A tiltrækkes af T.

Når DNA`et kopieres, bliver dobbelthelixen trukket fra hinanden til to individuelle strenge. Specialiserede molekylære maskiner, kaldet 'polymeraser' læser derefter den genetiske kode, et bogstav ad gangen, og danner dermed en ny sekundær streng og, på skift, en ny kopi af DNA´et.

For at gøre dette, udnytter polymerasen nukleotidernes naturlige tiltrækning. For eksempel, når maskineriet når et C i den genetiske sekvens, sætter den et G ind i den nye DNA-streng, og når den møder et T, sætter den et A ind. Det er derfor vi siger, at de to DNA-strengene ikke er præcise kopier af hinanden. De indeholder information så den anden streng kan laves, men de er ikke kopier af hinanden.

Lad os så komme tilbage til CAG-gentagelserne. Når en streng af DNA ødelægges nær eller indeni en lang CAG-gentagelse, kan det frigøre strengen og på grund af den naturlige affinitet af C_{er} og G_{er} danne en sløjfe.

To mismatch reparationsproteiner, MSH2 og MSH3 forenes og søger sammen og reparerer disse typer af DNA-sløjfer. Desværre er et biprodukt af denne reparationsprocess, at ekstra CAG-gentagelser indsættes i sekvensen. Ligesom et jordskred, jo flere gentagelser, der tilføjes, des større bliver det oprindelige problem. Dette er roden til genetisk ustabilitet.

Så hvad sker der præcis i CBy-musene, der gør dem modstandsdygtige overfor forlængelse af CAG-gentagelserne? Husk, forskerne fandt at CBy-musene havde en mutation i den genetiske sekvens af MSH3, der gør, at proteinet bliver ustabil. Med mindre MSH3 er tilgængeligt til at finde og korrigerer DNA-sløjfer i CAG-gentagelserne i HS genet - og muligvis introducere ekstra CAG`er i processen - går den genetiske ustabilitet i stå.

Hvad er det næste?

Hvad betyder alt dette for patienter med Huntingtons Sygdom? Lige nu, tyder dette bare på, at en af grundene til, at der er variation i debutalder hos personer med samme antal CAG-gentagelser, kan skyldes varierende evne af deres MSH3-proteiner til at reparere disse DNA-sløjfer. Hvis der er mennesker, der bærer den samme mutation som den der blev identificeret i musene, kan de have forsinket udvikling af sygdommen.

I teorien, så antyder studiet også, at hvis vi kunne modificere aktiviteten af MSH3-proteinet i HS-patienter, så kunne vi modificere CAG-ustabiliteten i deres HS-gen. Hvis CAG-ustabiliteten er vigtig for udviklingen af HS, kunne det teoretisk set forsinke udviklingen af sygdommen.

Udfordringen ved at ramme MSH3, er dog, at DNA-reparation er en vigtig proces for alle cellerne i kroppen. Hvis mutationer i gener ikke kan korrigeres effektivt, kan de potentielt ophobes og medføre kræft. Det mangler at blive undersøgt om ødelæggelse af MSH3-aktiviteten kan tolereres så man kan forsinke HS debut, uden at medføre andre alvorlige sygdomme.

Dette studie lover ikke noget om det behandlingsmæssige potentiale af forskningen, men

de har helt sikkert øget interessen for at undersøge MSH3 i HS-patienter. Jo mere vi ved om gener, der kan påvirke Huntingtons Sygdom, des bedre kan informationen bruges til at forbedre omsorgen for patienter ved en mere præcis sygdomsprognose.

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

ORDLISTE

CAG-gentagelse Den del af DNA'et ved begyndelsen af HS-genet, der indeholder den CAG-sekvens, der er gentaget mange gange, og som er abnorm lang hos personer, der vil udvikle HS

Effekt et mål for om en behandling virker eller ej

© HDBuzz 2011-2021. 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 12. april 2021 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/130>

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.