

DNA nedlukingsproteiner i Huntingtons Sygdom: Mere end hvad øjet ser



Blokering af HDAC4 forbedrer Huntingtons Sygdom-relaterede problemer i celler og mus - men på en overraskende måde

Skrevet af Melissa Christianson den 6. januar 2014

Redigeret af Dr Ed Wild; Oversat af Rasmus Siersbæk

Oprindelig offentliggjort 16. december 2013

DNA er den længste instruktionsmanual på jorden. Fordi den er så lang bruger celler specielle hjælper-proteiner kaldet HDACs til at lukke ned for sektioner i manualen, de ikke bruger særlig ofte. Nu har forskere vist, at ved at forstyrre en bestemt HDAC forbedres HS-relaterede problemer i celler og mus - men på en uventet måde.

En klistret situation

Alle tilfælde af Huntingtons Sygdom er forårsaget af en mutation i HS-genet. I HS er en lille del af dette gen gentaget en hel masse gange. Da gener fortæller cellerne i din krop, hvordan proteiner skal bygges, betyder denne genetiske ændring, at et protein kaldet **huntingtin** bliver bygget forkert. For at være mere specifik, så får huntingtinproteinet i HS ekstra stykker af en byggesten kaldet **glutamin**.

Dette lyder ikke så skidt, indtil du finder ud af, at glutamin er klistret. Meget klistret. Vi snakker tyggegummi-i-dit-hår, kan ikke-få-det-ud-uden-en-saks klistret. Proteiner med meget glutamin klistrer til alt (inklusive dem selv!) og laver derved store klumper i cellen.

I Huntingtons Sygdom består klumperne af huntingtinprotein såvel som alt andet, der tilfældigvis bliver opslugt af dem. Disse klumper fylder raske hjerneceller op, hvorved de bliver syge og dør. Forskere tror, at dannelsen af disse klumper måske endda er relateret til begyndelsen på de kliniske symptomer i HS.



I HS danner huntingtinproteinet klumper, der ødelægger cellernes maskineri.

Houston, vi har et (DNA) problem

Der er mange måder, hvorpå huntingtinproteinet kan gøre hjerneceller syge i HS. Én er ved at forstyrre DNA.

Du ved sikkert, at celler bruger DNA som en instruktionsmanual. Fuldstændig ligesom du måske læser en instruktionsmanual for at lære at lave- og samle delene til en ny bil, så læser celler siderne i DNA-koden for at lære at lave- og samle de proteiner, som de har brug for for at fungere ordentligt.

Men DNA er den længste instruktionsmanual på jorden. Celler bliver nødt til at lukke ned for de dele af DNA'et som de ikke har brug for, så de hurtigt kan finde de DNA instruktioner, der er vigtige for dem. Man vil helst ikke læse en hel tusind-siders manual om, hvordan man bygger en bil, når det eneste man har brug for at vide er, hvordan benzintanken åbnes!

I HS er denne DNA-nedlukningsproces derimod helt ødelagt. De forkerte dele af DNA'et bliver blokeret på det forkerte tidspunkt, hvilket gør det meget svært for celler at læse den information, de har brug for.



Hvad der var virkelig overraskende var, at alle disse fordele skete uden at udbedre DNA-nedlukningsproblemet

Dette problem kan sammenlignes med hvad der ville ske, hvis en led person hæftede siderne i din instruktionsmanual til bilen sammen, mens du brugte den. Selvom alle instruktionerne stadig ville være der, ville du måske ikke være i stand til at læse en virkelig vigtig del (som for eksempel hvordan hjulene sættes på), hvis lige nøjagtig den sektion var hæftet sammen, når du havde brug for den.



Angrib HDACs i HS?

Da forskere mener, at denne DNA-nedlukning forårsager problemer i HS, har de prøvet at angribe de cellulære hjælpere, der rent faktisk forårsager nedlukningen af DNA i sygdommen. Disse hjælpere kaldes **HDACs** (udtalt "aitch-dacks"), og kommer i mange forskellige slags.

Forskere viste for et stykke tid siden, at et medikament mod kræft, der blokerer alle HDACs på samme tid, forbedrer HS-relaterede problemer i laboratoriedyr. Dette medikament har imidlertid dårlige bivirkninger, såsom væggtab, der ville gøre det ubrugeligt for mennesker med HS.

Men alt er ikke tabt! Forskere tror på, at man ved at blokere forskellige typer HDACs én ad gangen måske kan adskille de gode effekter fra de dårlige. De håber, at de gode effekter - men ikke de dårlige - kommer fra blokering af kun én bestemt slags HDAC.

Den bedste kandidat til denne specielle slags er **HDAC4**. Ligesom huntingtin (proteinet for Huntingtons Sygdom) har HDAC4 mange af de klistrede glutaminer, vi snakkede om tidligere. HDAC4 bliver fanget i de selv samme klistrede klumper som huntingtin. Dette placerer HDAC4 på det rette sted på det rette tidspunkt til at forårsage dårlige ting i HS.



Af de mange DNA-

Derfor ville forskere undersøge om de kunne forbedre HS-relaterede problemer i celler og mus ved specifikt at påvirke HDAC4, men ikke andre HDACs.

nedlukningsproteiner viser det sig, at HDAC4 er den, der er tættest forbundet med Huntingtons Sygdom.

En videnskabelig overraskelse

For at teste denne ide lavede forskere celler og mus, der producerede et meget klistret huntingtinprotein - præcis som det menneskelige huntingtin. Derefter brugte de noget smart genetik til at fjerne HDAC4 i disse celler og mus.

Interessant nok viste det sig at det gjorde cellerne og musene sundere når HDAC4 blev fjernet! Specielt noterede forskerne sig forbedret bevægelse og forlænget overlevelse hos musene - begge disse ville være centrale mål for en ny human HS-behandling.

Hvad der virkelig var overraskende var dog, at alle disse fordele skete **uden at udbedre DNA-nedlukningsproblemet** som vi ellers brugte så lang tid på at forklare tidligere!

Forvirret? Det var forskerne også! Der var mere i HDAC4-historien end man troede til at starte med. Forskerne studerede HDAC4, fordi det interagerer med DNA, men det viste sig, at HDAC4 var vigtig fordi det uventet var involveret i noget andet.



Fjernelse af HDAC4 forsinkede dannelsen af de klistrede klumper i forskernes eksperimenter

Forskerne tror, at dette uventede 'andet' har at gøre med de klistrede klumper vi talte om tidligere - dem, der fylder hjernecellerne op. Fjernelsen af HDAC4 forsinkede dannelsen af disse klumper i forskernes eksperimenter. Set i lyset af hvor skadelige de klistrede klumper er for hjerneceller, er det meget spændende, at forskere måske har fundet en måde at angribe klumperne direkte på.



Så hvad betyder dette for HS?

Disse resultater er vigtige for Huntingtons Sygdomsfællesskabet, fordi de kaster nyt lys over HDAC4. I stedet for at angribe HDAC4, fordi det påvirker DNA, ved forskerne nu, at man skal angribe HDAC4, fordi det påvirker de klistrede klumper, der gør hjerneceller syge. HDAC4 giver os måske derfor en måde, hvorpå vi kan påvirke de meget klistrede klumper, vi tror forårsager store problemer hos mennesker med HS.

Forskere kan bruge denne nye viden til at udvikle HDAC4 som et potentielt lægemiddelmål for fremtidige HS-behandlinger. Selvfølgelig er der stadig en masse arbejde, der skal gøres før forskere forstår, hvordan deres nye opdagelser kan udnyttes i behandlinger.

Det er stadigvæk vigtigt at huske på, at videnskabelig fremgang sædvanligvis kommer i små skridt som dette snarere end kæmpestore spring.

Forfatterne har ingen interessekonflikter. For mere information om vores offentliggørelsespraksis

Ordliste

Glutamin Aminosyrebyggestenen som er gentaget for mange gange i starten af det mutante huntingtinprotein

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 2011-2018. 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. januar 2018 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/152>