

Lægemiddel forbedrer symptomerne ved Huntingtons Sygdom hos mus - og deres afkom



HS-lægemiddel ændrer DNA-foldning på tværs af generationer

Skrevet af Melissa Christianson den 22. april 2015

Redigeret af Dr Jeff Carroll; Oversat af Bettina Nørremark

Oprindelig offentliggjort 9. februar 2015

Et af de mange problemer, som opstår ved Huntingtons Sygdom er, at DNA'et bliver foldet forkert. Et nyt studie på mus afslører, at et lægemiddel, som ændrer den måde DNA'et folder på, måske kan have gavnlig effekt ved Huntingtons Sygdom - tilmed for de behandlede individers ubehandlede afkom. Denne opdagelse kan påvirke den måde vi tænker på i forbindelse med lægemiddelterapi for Huntingtons Sygdom.

Forskningens store konkurrence

Alle elsker en god konkurrence. Microsoft versus Apple, Coca cola versus Pepsi, Hektor versus Achilles - og forskerne er ingen undtagelse. For forskere, har en af de største konkurrencer af alle noget at gøre med, hvordan vi er blevet de mennesker vi er. Er vi født i verden præ-determinerede til at blive, hvad vores gener og DNA bestemmer, eller er vi - sammen med den sundhed vi nyder og de sygdomme vi lider af - bestemt af det miljø vi oplever? Med andre ord, hvad er mest vigtigt: naturen eller opvæksten?

Som ved mange andre konkurrencer, har både DNA-siden (naturen) og miljø-siden (opvæksten) stærke støtter i deres lejre. Imidlertid er det ved at være tydeligt, at svaret ikke vil være hverken sort eller hvidt, men i stedet for en mellemliggende grå nuance. Nu viser forskningen, at opvæksten indimellem endda kan påvirke naturen ved roden - ved at påvirke DNA'et.

At vide hvornår de skal foldes

DNA, som er kroppens genetiske kode, er den længste instruktions-manual på jorden. Hvis du tager alt DNA fra kun én celle i din krop og strækker det ud i en lige linje, vil det være omkring to meter langt. Eftersom der kan være omkring 10.000 gennemsnitlige menneskeceller på et knappenålshovede betyder det, at de to meter lange DNA-strenger skal foldes virkelig stramt, for at gøre dem små nok til at kunne være inde i en celle.



Hver eneste celle i kroppen har en massiv mængde DNA at holde styr på. Celler folder og organiserer denne genetiske information på en helt bestemt måde, ligesom en perfekt foldet origami-blomst.

Foldningen af DNA er også vigtig, fordi den gør det muligt for forskellige celler i kroppen at modtage forskellige genetiske instruktioner fra den samme DNA-manual. Har du nogensinde undret dig over, hvordan en celle i din tå ved, hvordan den skal være en tå-celle og ikke en øjen-celle? Dette skyldes delvist DNA foldningen, og den resulterende tildækning (eller afdækning) af specifikke genetiske beskeder. Selvom hver eneste celle i din krop har det samme DNA, har forskellige celler med forskellige opgaver foldet deres DNA forskelligt.

Du kan tænke på DNA som et stykke firkantet papir, som du folder op som en origami-blomst. For at lave en blomst, skal papiret foldes på en meget præcis måde sådan, at nogle dele er skjult inde i blomsten, og andre dele er synlige, når blomsten er lavet. Hvis du havde skrevet instruktionerne ned på papiret før du foldende blomsten, ville det kun være noget af den originale skrift, som vil være synlig, når du engang var færdig med at folde papiret - resten ville være skjult inde i blomstens folder.

På netop samme måde er det kun nogle af generne (instruktionerne) i DNA'et, som på ethvert givet tidspunkt, er synlige for en celle i din krop.

På mærkerne

Som du måske kan gætte, er denne DNA-foldning en finjusteret process. DNA har specielle kemiske mærker, som betyder det, der svarer til "fold her" eller "udfold her". Når disse forskellige foldnings-instruktioner følges, efterlades forskellige sider af den genetiske instruktionsmanual fri til læsning.

Disse markeringer og resulterende foldninger/udfoldninger af DNA og udtryk af gener, kaldes epigenetik. Ligesom dit DNA (som du modtager i det øjeblik du bliver undfanget fra din mor og din far), kan epigenetiske mærker blive nedarvet fra forældre til barn. I modsætningen til dit DNA kan de epigenetiske mærker også flytte rundt eller ændre sig. Ting såsom stress, kost og giftstoffer påvirker mærkerne, hvorfor disse ting også kan påvirke DNA-foldning og i sidste ende de genetiske instruktioner, som bliver læst fra din DNA-instruktionsmanual.

Ændret DNA-origami ved HS?

Så, hvad har al denne DNA-origami at gøre med naturen versus opvæksten og Huntingtons Sygdom? Vi ved, at der ved Huntingtons Sygdom er en lille del af DNA-instruktionsmanualen, som bliver gentaget for mange gange. Denne ændring falder ind under naturens rige; at korrigere dette på DNA-niveau ville være virkeligt svært, siden dette ville kræve forandring af DNA-foldningen i hver eneste af de trillioner af celler, der findes i en menneskekrop.

Dog tænker forskere, at HS-mutationen også laver uorden i DNA-foldningsprocessen. Selv en lille ændring i foldningsinstruktionen kan forårsage store problemer. Som alle, der nogensinde har prøvet at lave en papir-fugl ved, hvis man kommer til at lave bare én foldning forkert, så kan man næsten være sikker på, at man til slut ikke vil have en rigtigt foldet fugl. Hvis markeringerne, der fortæller hvor DNA'et skal foldes bliver ændret, vil DNA'et ligeledes ikke blive foldet på den rigtige måde, og de forkerte gener vil blive synlige, hvilket vil føre til sygdom.

Men dette DNA-foldningsproblem kan man gå til på en måde som man ikke kan benytte når det kommer til problemet i det udstrakte DNA. Da vi ved, at ting i miljøet (det vil sige dem i "opvækst"-kategorien) påvirker DNA-foldning, kan vi måske bruge disse til at korrigere DNA-foldningsproblemet.

Kan vi genfolde DNA?

Med denne idé i tankerne er forskere startet med at lede efter måder til at nulstille DNA-foldningsmarkeringerne ved Huntington Sygdom og andre sygdomme. Hvis de kan gøre dette, tror de, at de potentielt kan genfolde DNA'et og korrigere de genetiske instruktioner, som er tilgængelige for kroppens celler.

En måde at ændre disse markeringer på er ved at benytte lægemidler kendt som HDAC (udtales h-dack)-hæmmere. HDAC-hæmmere er lige nu det helt store inden for forskning i Huntingtons Sygdom (og mere generelt, neuroforskning): I adskillige dyremodeller for Huntingtons Sygdom kan HDACs dæmpe symptomerne og endda forlænge levetiden. Der er allerede sat gang i en række kliniske forsøg (tidlige faser) for at afgøre om HDAC-hæmmere er sikre for mennesker.



Når DNA er lagret og foldet forkert, har cellerne svært ved at finde de gener, de har behov for. Det ser ud til, at dette sker i hjerneceller ved HS, så at løse dette problem vil måske hjælpe hjernecellerne til at forblive sunde ved HS.

At sætte det på prøve

En gruppe forskere på "Scripps Research Institute" har forsøgt at finde ud af præcis hvordan og hvorfor HDAC-hæmmere forbedrer modeller af Huntingtons Sygdom i laboratoriet.

Disse forskere tog han-mus med et mutant menneskeligt Huntingtin-gen og behandlede dem med HDAC-hæmmere i en måned, hvilket man allerede ved er gavnligt i HS dyremodeller. Som de forventede, ændrede lægemiddelbehandlingen foldningsmærkerne (og hermed den genetiske instruktion som bliver læst) i han-musens celler, og forsinkede frembrudet af Huntington-lignende symptomer.

Derefter gjorde forskerne noget virkelig sejt.

Eftersom de vidste, at foldningsmærkerne kan nedarves fra forældre til børn (ligesom DNA), tillod de de lægemiddelbehandlende han-mus at parre sig. Interessant nok så de, at symptomerne startede senere end normalt i afkommet efter den behandlede mus, og at de motoriske og kognitive funktioner var bedre. Disse forbedringer var særligt udtalt ved afkom af hankøn. Forskerne så yderligere, at afkommet, der aldrig var blevet behandlet med lægemidlet, endda havde nogle af de samme DNAfoldningsmønstre som deres behandlede fædre.

Alle disse ændringer opstod uden at forandre selve DNA-koden, men bare ved at ændre det mønster den var foldet i.

Altså: Hvad betyder dette for HS?

Forskere er fortsat ved at finde ud af, hvad denne helt nye information betyder. I teorien er disse observationer spændende, fordi det er det første eksempel på en forbedring på tværs af generationer, som skyldes at DNA-foldningsmærkerne er blevet flyttet.

Hvorvidt denne type af effekter på tværs af generationer også vil kunne ses hos mennesker (som er meget mere komplekse end mus) og ved begge køn (kun han-mus blev behandlet i studiet) mangler at blive fastslået, ligesom man stadigvæk mangler at finde ud af om sådanne forbedringer kunne vare ved over mere end én generation. Endnu vigtigere er det at huske, at dette arbejde stadig er på et meget tidligt stadie, så forskerne forstår endnu ikke hvordan et ændret DNA-foldningsmønster faktisk forbedrer musens Huntington-symptomer. Alt i alt, vil der stadigvæk gå noget tid før dette arbejde kan oversættes til mennesker.

Men denne forskning er virkelig interessant, fordi den giver os nye måder at tænke på i forbindelse med en type af lægemidler, som lige er begyndt at blive anvendt i mennesker. Selvom det fortsat er i dets spæde barndom, kan denne type behandling føre til bedre forståelse og bedre udvikling af fremtidige lægemiddelbehandlinger for HS.

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

Ordliste

Effekt et mål for om en behandling virker eller ej

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 2011-2017. 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

Dannet 20. juli 2017 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/187>