

Wiadomości naukowe o chorobie Huntingtona.

Prostym językiem. Napisane przez naukowców.

Dla globalnej społeczności HD.

[Wiadomości](#) [Słownik](#) [O nas](#)

[O nas](#)

[Ludzie](#) [FAQ](#) [Nota prawna](#) [Finansowanie](#) [Udostępnianie](#) [Statystyki](#) [Tematy](#) [Skontaktuj się z nami](#)

[Bądź na bieżąco](#)

[Bądź na bieżąco](#)

[Twitter](#) [Facebook](#) [Kanał RSS](#) [Email](#)

[Przeszukaj HDBuzz](#)




 [polski](#)

[polski](#) 

[čeština](#) [dansk](#) [Deutsch](#) [English](#) [español](#) [français](#) [italiano](#) [Nederlands](#) [norsk](#) [polski](#) [português](#) [svenska](#) [русский](#)  [中文](#) 

[Więcej informacji...](#)

 **Szukasz naszego logo?** Możesz pobrać nasze logo; informacje, jak go używać, znajdziesz na [stronę dzielenia się](#)

Inhibitory HDAC i być może ‘biomarker krwi’

Inhibitory HDAC oraz jak nowe badania choroby Huntingtona związane z HDAC mogą pomóc znaleźć biomarkery



Napisany przez [Dr Ed Wild](#) listopad 02, 2011 Zredagowany przez [Dr Jeff Carroll](#)
Przetłumaczony przez [Arkadiusz Szatkowski](#) Po raz pierwszy opublikowany październik 14, 2011

Jeden ze sposobów, w jaki choroba Huntingtona powoduje uszkodzenia to wpływ na kontrolę wielu innych genów. Inhibitory [HDAC](#) to leki, których celem jest zmiana tej sytuacji, naukowcy pracują nad wprowadzeniem ich do badań na ludziach. Tymczasem, świat [HDAC](#) rzucił nowe światło na poszukiwania biomarkerów, które pomogą nam testować leki.

Książka kucharska

Gen to przepis zapisany w DNA, mówi naszym komórkom jak zrobić poszczególne białka. Białka to molekularne maszyny, które wykonują większość ciężkiej pracy wewnątrz komórek.

Histony są jak zamek chroniący ‘tajnych receptur’ naszego DNA. Tak jak klucz, enzymy HDAC otwierają zamek, odsłaniając DNA.

Gen HD jest jednym z tysięcy, które posiada każda z naszych komórek. Jest to dobry przykład tego, jak niewielkie zmiany w genie mogą powodować duże zmiany w organizmie. W przypadku HD, mały błąd w genie - jak błąd pisowni w przepisie - powoduje, że komórki produkują zmutowane białko huntingtyny, co powoduje wszystkie problemy i objawy choroby Huntingtona.

Jak kontrolowane są geny

Żeby gotować potrzeba czegoś więcej niż tylko postępowania według określonego przepisu. Po pierwsze ważne jest, by wybrać przepisy z książki, później trzeba zdecydować ile każdego z dań przygotować. Jeśli chciałbyś przygotować kolację, to gotowanie

dwudziestu różnych zup i niczego innego, lub przygotowanie posiłku dla dwóch osób, gdy czekasz na sto - byłoby dość dziwne.

To tak samo ważne, jak nasze komórki wybierają odpowiednią recepturę genu, i wykonują każdy przepis odpowiednią ilość razy, aby mieć pewność, że powstała odpowiednia ilość każdego białka. Dla komórek ważne jest również dostosowanie, ponieważ różne sytuacje wymagają różnych ilości poszczególnych białek.

Pierwszym krokiem czytania genu jest wykonanie kopii roboczej genu z podobnej do DNA substancji chemicznej, o nazwie [RNA](#). Ten proces nazywa się **transkrypcją**. Kontrolowanie poziomu aktywacji różnych genów nazywa się **regulacją transkrypcji**. Gdy proces ten przebiega nieprawidłowo, mamy do czynienia z rozregulowaniem transkrypcji.

Czynniki transkrypcyjne i histony

Komórki mają złożony mechanizm kontroli poziomu aktywacji genów, który pozwala im reagować na różne sytuacje. Białka zwane **czynnikami transkrypcyjnymi** są ważne. W odpowiednim czasie przyłączają się do określonych miejsc w naszym DNA, tak jak możesz umieścić zakładkę w książce kucharskiej. Następnie komórka dostrzega zakładkę i zaczyna czytać gen. Inne czynniki transkrypcyjne mówią komórkom, aby nie czytały pojedynczych genów, podczas gdy jeszcze inne kontrolują wiele genów na raz.

Jeśli masz książkę tajnych receptur, chciałbyś by była dobrze chroniona, na przykład kłódką lub zamkiem. Komórki zachowują się podobnie i owijają całe swoje DNA białkami nazywanymi **histonami**. Zanim gen będzie mógł być przeczytany, najpierw DNA musi zostać rozpakowane z histonów.

Problemy regulacji genów w HD

Teraz wyobraź sobie, że przygotowujesz obiad zgodnie z przepisem, ale ktoś kto miał Ci pomagać, stale powtarza żebyś zrobił dwa razy więcej jedzenia niż potrzebujesz albo przekłada zakładki, przez co korzystasz z niewłaściwych przepisów. Są szanse, że takie gotowanie zakończy się wielkim bałaganem.

W pewnym sensie, to właśnie dzieje się w chorobie Huntingtona.

Zmutowane białko huntingtyny zachowuje się trochę jak przeszkadzający pomocnik. Wiemy, że jednym z głównych sposobów, w jaki zmutowana huntingtyna powoduje uszkodzenia, jest zakłócanie poziomów aktywacji innych genów.

„Obecnie głównym wysiłkiem jest rozwój i testowanie leków, które bezpiecznie hamują enzymy HDAC ”

Częściowo, zmutowana huntingtyna powoduje problemy bezpośrednio - poprzez wiązanie się z DNA, podobnie jak robią to czynniki transkrypcyjne. Z drugiej strony, robi to pośrednio - wprowadzając chaos w innych czynnikach transkrypcyjnych.

Ostateczny skutek w chorobie Huntingtona wykazano już wielokrotnie - powszechny chaos w regulacji aktywacji genów. A ponieważ każdy gen jest ważny na swój sposób, widać jak bardzo skutki zmutowanego białka mogą być rozpowszechnione i szkodliwe dla komórek.

[HDAC](#), odsłanianie DNA

Jak zobaczyliśmy, histony są ważnym elementem kontrolowania ujawnionych i chronionych fragmentów naszego DNA.

Same histony są kontrolowane przez chemiczny proces przełączania. Do histonów jest podłączony (lub nie) znacznik 'acetyl'.

Kiedy do histonu dołączony jest acetyl, histon chroni DNA. Kiedy acetyl jest usuwany - DNA jest odsłaniane.

Białkowe mechanizmy, które usuwają rozszerzenie acetylu nazywane są - przygotowują się - **histone de-acetylase enzymes**. Z oczywistych względów są one zazwyczaj określane jako **enzymy HDAC** - wymawiane 'H-dack'.

Ponieważ [HDAC](#) usuwają acetyl z histonów, ogólnym efektem ich działania jest odsłanianie fragmentów DNA i narażanie ich na chaos spowodowany przez zmutowane białko huntingtyny.

Inhibitory [HDAC](#): ochrona DNA

Naukowcy pracujący nad leczeniem choroby Huntingtona zastanawiali się, czy można zapobiec lub odwrócić niektóre skutki zaburzeń aktywacji genów, wywołane przez zmutowane białko huntingtyny.

[HDAC](#) są szczególnie interesujące, ponieważ lek zmniejszający aktywność [HDAC](#) powinien chronić DNA przed chaosem. Leki, które to robią nazywane są **inhibitorami HDAC**.

Problemy regulacji genów przyczyniają się do rozwoju niektórych nowotworów, dwa inhibitory [HDAC](#) są już zatwierdzone do leczenia niektórych nowotworów krwi, wiele innych jest badanych.

Jeśli chodzi o korzystne efekty i mniejszą ilość skutków ubocznych, HDAC-4 jest jak narazie najbardziej obiecującym celem terapeutycznym w HDAC.

Inhibitory [HDAC](#) u myszy HD

Wielu badaczy HD postrzega inhibitory [HDAC](#), jako te, które mogą doprowadzić nas do skutecznego leczenia chorych.

Opierając się na wynikach prac innych naukowców (dotyczących drożdży i muszek owocówek), w 2006 r naukowcy pod kierownictwem prof Gill Bates z London College King, opublikowali przełomowe badania inhibitora [HDAC](#) o nazwie **SAHA**. Myszy HD, którym w żywności podano SAHA, miały dużo lepsze wyniki w testach ruchu niż zazwyczaj.

Jednak myszy leczone SAHA straciły na wadze więcej niż oczekiwano - ostrzeżenie o skutku ubocznym, jeśli lek miałby być stosowany u ludzi.

W warunkach takich jak rak, gdzie leczenie przebiega zwykle w krótkich seriach, szkodliwe skutki uboczne leku nie muszą od razu dyskwalifikować leku. Ale w HD mogą być poważnym problemem, bo ostatecznie chcielibyśmy leczyć ludzi z rozszerzonym genem HD, zanim jeszcze zaczną mieć jakiegokolwiek objawy - leczenie może trwać lata lub dekady.

Udoskonalanie leków

Istnieje wiele różnych białek histonów i wiele różnych enzymów [HDAC](#), zachowują się odmiennie i w różnych okolicznościach blokują lub ujawniają różne fragmenty DNA. SAHA jest ogólnym inhibitorem enzymów [HDAC](#).

Ale późniejsze prace zespołu Bates`a, i innych, wyróżniły jeden [HDAC](#) - **HDAC-4** - jako szczególnie interesujący. Genetyczne wyłączenie [HDAC-4](#) przyniosło korzyści z leczenia SAHA, bez problemu utraty wagi.

Głównym obecnym wysiłkiem jest rozwój i testowanie leków, które bezpiecznie i bez zakłócania innych enzymów [HDAC](#) będą hamowały [HDAC-4](#). Jest nadzieja, że doprowadzi to do powstania leków na spowolnienie postępu HD, przy jednoczesnej minimalizacji ryzyka szkodliwych skutków ubocznych.

Co nowego w [HDAC](#)?

Naszą uwagę na [HDAC](#) i inhibitory [HDAC](#) zwrócił niedawny artykuł dr Clemens Scherzer z Harvard Medical School (Massachusetts) w czasopiśmie PNAS, jak również prośby czytelników HDBuzz.

Grupa Scherzer zaczęła szukać **biomarkerów** choroby Huntingtona. [Biomarker](#) to test, którego można użyć do pomiaru lub przewidywania postępów choroby. Potrzebujemy dobrych biomarkerów abyśmy mogli szybciej testować leki.

Leki i biomarkery - testy mierzące postęp choroby - są trudne do znalezienia. Starannie zaprojektowane badania mogą pomóc nam znaleźć jedno i drugie.

Aby spojrzeć na wszystkie różne cząsteczki wiadomości [RNA](#) we krwi pacjentów HD, Scherzer używał pewnej sprytnej technologii o nazwie **profilowanie ekspresji (genów)**. Ilość [RNA](#) jest miarą aktywności danego genu. Jeden z najpowszechniejszych rodzajów [RNA](#) odpowiada genowi zwanemu **H2AFY**, będącemu receptą na białko histonów zwane **macroH2A1**.

To było duże zaskoczenie, bo jeśli komórki pacjentów HD produkują zbyt wiele histonów, może to powodować bałagan w regulacji aktywacji genów.

Zespół Scherzer sprawdził wyniki na kilka różnych sposobów, w krwi i mózgu ludzi i myszy, i za każdym razem, znajdował dowody większej niż się spodziewano aktywności genu lub większą ilość białek histonów.

Kiedy myszy HD otrzymały inhibitor [HDAC phenylbutyrate](#), poziom białek histonów spadł. A kiedy poziom był mierzony w próbkach krwi z badania klinicznego phenylbutyrate u pacjentów HD, prowadzonego kilka lat temu, ilości wiadomości H2AFY były niższe u pacjentów przyjmujących lek.

Czy zatem H2AFY jest biomarkerem?

Niektóre źródła donoszą, że cząsteczka wiadomości H2AFY jest biomarkerem HD - badaniem krwi, które pozwoli nam prowadzić [badania kliniczne](#) w HD.

Niestety, to nie takie proste - jak zauważa zespół Scherzer w artykule. Znalezienie biomarkerów jest niemal tak trudne, jak znalezienie metody leczenia, a każdy prawdopodobny marker musi być sprawdzony na wiele różnych sposobów. Najważniejszym sprawdzianem biomarkera jest to, czy może przewidzieć czy lek zadziała. Ponieważ żaden lek jeszcze nie zadziałał, to trochę jak błędne koło. Oznacza to, że musimy ostrożnie projektować badania, aby w tym samym czasie rozwijać i testować leki i biomarkery jednocześnie.

Aby test był użytecznym biomarkerem, musimy dokładnie zrozumieć, co oznacza. W tej chwili mamy bardzo małe pojęcie, dlaczego wiadomości genu H2AFY jest więcej niż oczekiwano. Jeszcze mniej rozumiemy, w jaki sposób te zmiany łączą się z tym, co wiemy o sposobie powodowania uszkodzeń w HD.

Naprzód!

To rodzaj rzeczy, które kochają naukowcy. Chaos w aktywacji genów - główny sposób, w jaki mutacja choroby Huntingtona powoduje uszkodzenia. Histony zasłaniają DNA, enzymy [HDAC](#) ujawniają je, a inhibitory [HDAC](#) ponownie ukrywają DNA. Wyzwanie opracowania bezpiecznych inhibitorów [HDAC-4](#). A teraz nowa tajemnica - wiadomość genu H2AFY, związana zarówno z histonami jak i inhibitorami [HDAC](#), może pomóc nam znaleźć użyteczne biomarkery.

Chociaż wiele zespołów badawczych na całym świecie podejmuje zagadnienie z różnych punktów widzenia, z pewnością nie słyszeliście ostatnio o hamowaniu [HDAC](#).

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. [Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...](#)



Dowiedz się więcej

[Artykuł w PNAS o sukcesie SAHA w leczeniu myszy HD, prof Bates \(Pełna treść artykułu wymaga płatności albo subskrypcji\)](#) [Artykuł o H2AFY i macroH2A1 w PNAS, zespół dr Scherzer \(Pełna treść artykułu wymaga płatności albo subskrypcji\)](#)

Tematy
[szczególnie ciekawe](#) [zmiana przebiegu choroby](#) [biomarkery](#) [hamowanie HDAC](#)
[Więcej...](#)

Artykuły powiązane

[Konferencja Terapeutyczna Choroby Huntingtona 2017 - dzień 2](#)

czerwiec 18, 2017

[Konferencja Terapeutyczna Choroby Huntingtona 2016 - dzień 2](#)

sierpień 03, 2016

[Wystartowali: Pierwsi ludzie przyjmują lek wyciszający gen choroby Huntingtona](#)

listopad 02, 2015

[Poprzedni](#)[Następny](#)

- Słownik
- **badania kliniczne** dokładnie zaplanowane eksperymenty mające na celu ustalenie jak lek działa na ludzi
- **biomarker** Test dowolnego rodzaju - w tym badanie krwi, badanie myślenia i skany mózgu - który pozwoli mierzyć i prognozować przebieg choroby. Biomarkery mogą przyspieszyć badania kliniczne nowych leków i uczynić je bardziej wiarygodnymi.
- **HDAC** histone de-acetylases (HDACs) to urządzenia, które usuwają acetylowe tagi z histonów, powodując zwolnienie DNA, do którego są dołączone
- **RNA** substancja chemiczna, podobna do DNA, tworzy cząsteczkę 'wiadomości', wykorzystywana przez komórkę podczas produkcji białek jako kopia robocza genu.
- [Więcej definicji znajdziesz w słowniku](#)

Wiadomości naukowe o chorobie Huntingtona.

Prostym językiem. Napisane przez naukowców.

Dla globalnej społeczności HD.

HDBuzz

[Wiadomości](#)

[Artykuły polecane wcześniej](#)

[O nas](#)

[Partnerzy finansowi HDBuzz](#)

[Strony pokazujące treści HD](#)

[**new_to_research**](#)

Ludzie

[**meet_the_team**](#)

[**help_us_translate**](#)

Śledź HDBuzz

Aby otrzymywać powiadomienia mailowe wpisz poniżej swój adres e-mail albo sprawdź inne możliwości na stronie [strona listy mailingowej](#)



© HDBuzz 2011-2019. Treści HDBuzz można rozpowszechniać na warunkach [Licencja Creative Commons](#).

HDBuzz nie jest źródłem porad medycznych. Zobacz [Zasady użytkowania](#) aby dowiedzieć się szczegółów.

© HDBuzz 2011-2019. Treści HDBuzz można rozpowszechniać na warunkach Ogólna Licencja Creative Commons: Uznanie autorstwa - Na tych samych warunkach, 3.0 .

HDBuzz nie jest źródłem porad medycznych. Aby dowiedzieć się więcej zobacz [hdbuzz.net](#)

Wygenerowano kwiecień 13, 2019 — Pobrany z <https://pl.hdbuzz.net/054>

Część tekstu na tej stronie nie została jeszcze przetłumaczona. Tekst widnieje w języku, w którym oryginalnie został napisany. Staramy się przetłumaczyć całą treść jak najszybciej będzie to możliwe.