

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 - przygotuj 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 próśby 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 sprytniej 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 mózgach 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...](#)

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.

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

HDBuzz nie jest źródłem porad medycznych. Aby dowiedzieć się więcej zobacz hdbuzz.net

Wygenerowano styczeń 23, 2019 — Pobrane 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.