

Wiadomości naukowe o chorobie Huntingtona. Prosty językiem. Napisane przez naukowców. Dla globalnej społeczności HD.

Białka naprawcze DNA destabilizują długie trakty CAG w genie choroby Huntingtona



Naprawa DNA to dla komórek proces krytyczny, ale błędy w tym procesie mogą tłumaczyć 'niestabilność powtórzeń' w HD

Napisany przez Carly Desmond sierpień 21, 2013

Zredagowany przez Dr Jeff Carroll; Przetłumaczony przez Arkadiusz Szatkowski

Po raz pierwszy opublikowany czerwiec 03, 2013

Białko MSH3 pełni istotną funkcję w komórkach, wyszukuje i pomaga naprawiać mutacje i uszkodzenia DNA. Jednakże, nowe badania naukowców University of Toronto sugerują, że MSH3 może wspomagać postęp choroby Huntingtona zwiększając niestabilność powtórzeń CAG w mózgu.

Problem niestabilności genetycznej

Podstawowa przyczyna choroby Huntingtona jest dobrze znana. Odcinek powtórzeń trzech składowych kodu genetycznego: Cytosyny – Adenozyny – Guaniny (lub po prostu 'C–A–G') w pobliżu początku genu HD u chorych jest za długi.

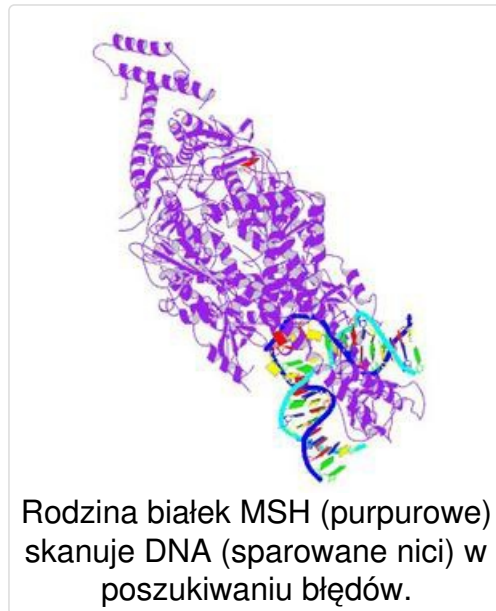
Ilość powtórzeń CAG jest bardzo różna, nawet wśród osób nie dotkniętych chorobą. Normalna ilość powtórzeń zawiera się w przedziale od 6 do 36, a odcinki dłuższe niż 40 powtórzeń prowadzą do choroby Huntingtona.

Ale ilość powtórzeń CAG ma inną, proroczą właściwość. Liczba powtórzeń określa nie tylko, czy dana osoba rozwinie chorobę Huntingtona, na jej podstawie można z grubsza przewidzieć wiek, w którym zaczną pojawiać się objawy choroby. Średnio: im więcej powtórzeń, tym wcześniej pojawią się objawy HD.

W rodzinach HD czasem mamy do czynienia z 'antycypacją' – to techniczne określenie tego, że z każdym kolejnym pokoleniem objawy choroby pojawiają się wcześniej.

Naukowcy odkryli, że antycypację można wyjaśnić biologicznym zjawiskiem 'niestabilności genetycznej'.

Niestabilność dotyczy tendencji wydłużania się za życia człowieka powtarzających się odcinków DNA. Może to powodować na przykład wydłużanie regionu C-A-G w genie HD.



Rodzina białek MSH (purpurowe) skanuje DNA (sparowane nici) w poszukiwaniu błędów.

Z niezrozumiałych powodów niestabilność genetyczna częściej zdarza się w wybranych tkankach i komórkach. Na przykład, chociaż ilość powtórzeń jest dość stabilna we krwi (próbki są zbierane do badań genetycznych), to często rośnie w komórkach plemników.

Genetyczna niestabilność wyjaśnia występowanie antycypacji w HD. Powtórzenia wydłużają się powodując, że u dzieci objawy pojawiają się wcześniej niż u ich rodziców. Ponieważ ekspansja jest szczególnie powszechna w plemnikach, bardziej prawdopodobny jest wzrost ilości powtórzeń w genach HD dziedziczonych od ojców.

Międzypokoleniowe skutki niestabilności genetycznej są znane od dłuższego czasu. Jednakże, nowe badania rzucają nowe światło na ich wpływ na rokowania choroby u poszczególnych pacjentów.

Niestabilność w mózgu

Uszkodzenie mózgu w chorobie Huntingtona ma swój szczególny wzór: różne części mózgu są zdegenerowane w różnym stopniu. Części mózgu najbardziej narażone na obumieranie w wyniku HD to prążkowie i kora mózgowa. Co ciekawe, naukowcy odkryli, że te regiony mózgu są również tymi, które wykazują najbardziej znaczącą niestabilność powtórzeń.

Ponieważ ilość powtórzeń jest tak ściśle związana z początkiem HD, wydłużenie powtórzeń CAG w tych obszarach mózgu może tłumaczyć dlaczego są one selektywnie tracone w czasie choroby. Na dalsze poparcie tej tezy, pacjenci HD z najpoważniejszymi uszkodzeniami mózgu to ci z najwyższym poziomem niestabilności powtórzeń CAG.

Te odkrycia stawiają ważne pytania. Dlaczego niektórzy pacjenci HD mają większą niestabilność genetyczną w mózgu? Który problem pojawia się wcześniej: większe uszkodzenie mózgu powoduje wzrost niestabilności czy może niestabilność powoduje głębsze szkody w mózgu?

Próbując zmierzyć się z tym problemem, zespół kierowany przez dr Christopher'a Pearson'a ze Szpitala dla Chorych Dzieci w Toronto, szukał genów kontrolujących różnice w niestabilności genetycznej. Głównym pretendencem do tej roli został gen nazywany MSH3.

Dowody

Szukając genów mogących kontrolować niestabilność genetyczną, badacze dodali dwu różnym **szczepom** myszy mały, ale toksyczny fragment genu choroby Huntingtona. Różne szczepy myszy są trochę jak ludzie z różnych rodzin albo różne rasy psów - to myszy, choć mają inne genetyczne tło.

Badacze odkryli, że niestabilność genu choroby Huntingtona wystąpiła w szczepie myszy zwanym B6, a w szczepie CBy nie. Na podstawie wcześniejszych badań nad niestabilnością genetyczną, prowadzonych przez laboratorium Pearson'a i

” Niestety, skutkiem ubocznym procesu naprawy może być błędne wprowadzenie do sekwencji dodatkowego powtórzenia CAG. Jak z osuwiskami, im więcej dodanych powtórzeń, tym większy staje się

innych, naukowcy podejrzewali, że dramatyczna różnica między myszami może sprowadzać się do różnic w jednym konkretnym procesie biologicznym, zwanym **naprawą niedopasowania**, a dokładniej jednego z ważnych uczestników tego procesu - białka MSH3.

problemem. To jest praprzyczyna niestabilności genetycznej.

”

Aby sprawdzić, czy różnice genetyczne w MSH3 spowodowały zmianę niestabilności powtórzeń, naukowcy przekazali gen MSH3 myszy CBy (które wcześniej nie wykazały ekspansji powtórzeń CAG) szczepowi myszy B6, i odwrotnie.

Wyniki były dramatyczne. Wymiana genów pomiędzy szczepami myszy spowodowała kompletne odwrócenie niestabilności powtórzeń. Myszy CBy, wcześniej odporne na wzrost ilości powtórzeń, stały się teraz szczepem o najwyższym poziomie niestabilności, podczas gdy szczep B6 wykazał niewielką niestabilność powtórzeń. Efekt wywołany genem MSH3!

Aby określić co może być przyczyną rozbieżności, naukowcy przyjrzeni się genetycznym sekwencjom genów MSH3 obu szczepów myszy. U myszy CBy, zidentyfikowano mutację, która okazała się mieć znaczący wpływ na funkcjonowanie MSH3. Ta pojedyncza mutacja uczyniła białko MSH3 niestabilnym i szybko niszczone przez komórkę. W rezultacie, każde MSH3 zrobione przez komórki zostałyby szybko rozbite i usunięte, obniżając zasadniczo jego ogólny poziom.

Ustalenia sugerują dwie rzeczy: że jeśli ktoś ma podobną mutację genu MSH3 może mieć także mniejszą niestabilność powtórzeń CAG, a więc lepsze rokowania, a po drugie, że tworzenie leków ukierunkowanych na MSH3 może być cenne dla leczenia choroby Huntingtona, przy założeniu, że niestabilność jest ważna.

Naprawa błędnego sparowania i białko MSH3

Co więc dokładnie robi MSH3 i jak to wpływa na rokowania w chorobie Huntingtona? Aby to dobrze wyjaśnić musimy dowiedzieć się nieco o **naprawie błędnie sparowanych nukleotydów** (ang.: DNA mismatch repair), jakże znaczącym wspomnianym wcześniej procesie biologicznym.

Naprawa DNA, ogólnie rzecz ujmując, to proces konieczny, która umożliwia komórkom poprawianie błędów czy mutacji, które pojawiają się w kodzie genetycznym. Mutacje te mogą zachodzić na skutek różnych czynników, w wyniku normalnej działalności komórkowej czy na skutek czynników środowiskowych: takich jak promieniowanie UV i chemikalia. Obrażenia genetyczne mogą powodować przerwy w DNA lub prowadzić do pojedynczych mutacji - zmian w sekwencji liter w DNA.

Białka naprawiające niedopasowania, takie jak: MSH2, MSH6 i MSH3, wyszukują dwa rodzaje genetycznych błędów: 'niedopasowania', które występują podczas kopiowania DNA w czasie podziału komórki oraz małe pętelki, które może formować DNA po przerwaniu jednej z nici.

Powtórzenia CAG powodujące HD są szczególnie podatne na tworzenie małych pętelek z DNA. Powód jest związany z podstawowymi właściwościami DNA, dzięki którym DNA może być kopiowane w komórce.

Wiele osób słyszało, że DNA to 'podwójna helisa'. Oznacza to, że składa się z dwóch nici, które tworzą spiralną strukturę. O niciach DNA mówi się często, że są swoimi kopiami czy swoim lustrzanym odbiciem, ale to tylko po części prawda.

DNA składa się tylko z czterech różnych genetycznych cegiełek zwanych nukleotydami, które nazywamy: cytozyna (C), guanina (G), adenozyzna (A) i tymidyna (T). C ma naturalne powinowactwo do G, podczas gdy A jest przyciągany do T.

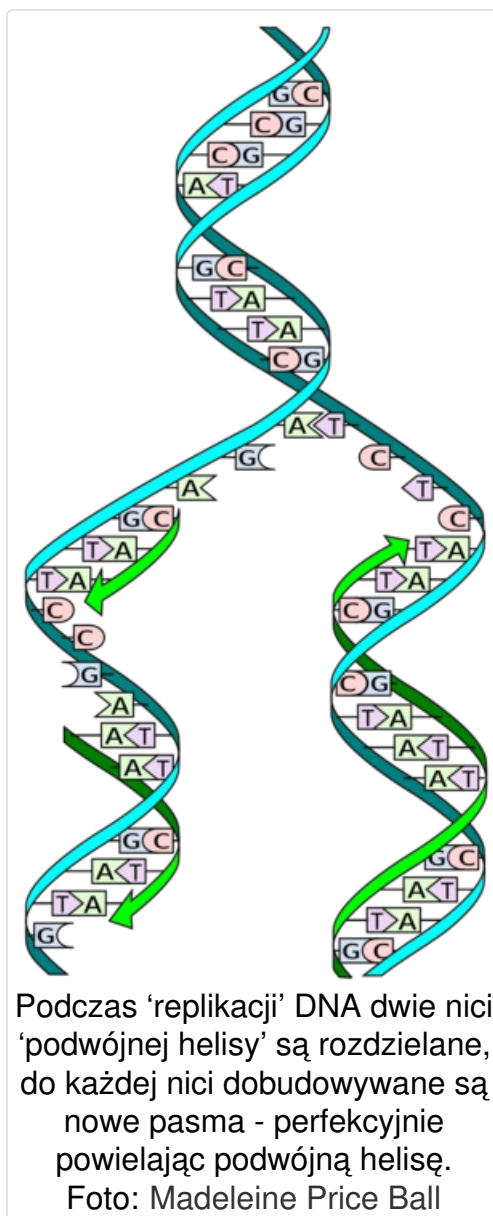
Kiedy DNA jest replikowane podwójna spirala jest rozrywana na dwie osobne nici. Następnie, specjalne molekularne maszyny zwane 'polimerazami' odczytują kod genetyczny literka po literce i tworzą nową, drugą nić a w rezultacie – nową kopię DNA.

Aby tego dokonać polimerazy wykorzystują naturalne powinowactwa nukleotydów. Na przykład, gdy czytając genetyczną sekwencję maszyna dochodzi do litery C - rekrutuje G do powstającej nici DNA, a gdy wykryje T - paruje go z A. To dlatego dwie nici DNA nie są takie same. Dostarczają informacji potrzebnych do zbudowania drugiej nici, ale jedna nie jest wierną repliką drugiej.

Wróćmy do powtórzeń CAG. Kiedy jedna nić DNA przerywa się w pobliżu lub w sekcji powtórzeń CAG, nić może utworzyć pętlę - ze względu na naturalne powinowactwo C i G.

Dwa białka naprawiające niedopasowania - MSH2 i MSH3 – razem wyszukują i naprawiają tego typu pętle w DNA. Niestety, skutkiem ubocznym procesu naprawy może być błędne wprowadzenie do sekwencji dodatkowego powtórzenia CAG. Jak z osuwiskami, im więcej dodanych powtórzeń, tym większy staje się problemem. To jest przyczyną niestabilności genetycznej.

Co zatem czyni myszy CBy odpornymi na ekspansję powtórzeń? Pamiętajmy, naukowcy odkryli, że myszy CBy miały mutację w sekwencji genetycznej białka MSH3, które powodowało jego niestabilność. Przy mniejszej ilości dostępnych białek MSH3, wyszukujących i naprawiających pętle DNA w sekcji powtórzeń CAG w genie HD – ewentualnie wprowadzających jako skutek uboczny dodatkowe CAG - niestabilność genetyczna została zatrzymana.



Co dalej?

Co to oznacza dla pacjentów z chorobą Huntingtona? Teraz wszystko sugeruje, że przyczyną różnicy wieku pojawienia się objawów u osób z taką samą ilością powtórzeń może być różnica w działaniu białek MSH3, które naprawiają pętle DNA. Gdyby pacjenci mieli mutację podobną do tej zidentyfikowanej u myszy, ich choroba mogłaby zostać opóźniona.

Teoretycznie badanie sugeruje również, że gdybyśmy mogli zmodyfikować aktywność białka MSH3 u pacjentów HD, to moglibyśmy zmodyfikować poziom niestabilności powtórzeń w genie HD tych pacjentów. Jeśli niestabilność powtórzeń ma wpływ na rozwój HD, to - teoretycznie – mogłoby to spowolnić rozwój choroby.

Wyzwanie celowania w MSH3 polega na tym, że proces naprawy DNA jest ważny dla wszystkich komórek organizmu. Jeśli mutacje w genach nie są korygowane efektywnie mają potencjał do akumulowania się i powodowania raka. Okaże się, czy zakłócenie aktywności MSH3 wystarczy by zapobiec początkom HD, nie powodując przy tym innych poważnych chorób.

Badanie nie daje obietnicy potencjału terapeutycznego, ale z pewnością wywołało zainteresowanie obserwacją MSH3 u pacjentów. Im więcej będziemy wiedzieli o różnych genach, które mogą mieć wpływ na chorobę Huntingtona, tym lepsze informacje będą wykorzystywane do podnoszenia jakości życia pacjentów z HD.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...

Słownik

powtórzenia CAG Odcinek DNA na początku genu HD, zawiera powtarzaną wiele razy sekwencję CAG, u osób które będą miały HD jest wydłużony.

© HDBuzz 2011-2018. 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 19, 2018 — Pobrano z <https://pl.hdbuzz.net/130>