

Wetenschappelijk nieuws over de Ziekte van Huntington. In eenvoudige taal. Geschreven door wetenschappers. Voor de hele ZvH gemeenschap.

HDAC-remmers en een mogelijke 'bloed biomarker'



HDAC-remmers uitgelegd, plus hoe nieuw HDAC-gerelateerd onderzoek bij de ZvH ons kan helpen biomarkers te vinden.

Geschreven door Dr Ed Wild op 5 november 2011

Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Vik Hendrickx

Origineel gepubliceerd op 14 oktober 2011

Een manier waarop het Huntington gen schade berokkent is door in te grijpen in de controlemechanismen van andere genen. HDAC-remmers zijn geneesmiddelen die tot doel hebben om dit te corrigeren, en onderzoekers streven er naar deze middelen te testen in een studie op mensen. Ondertussen heeft de wereld van de HDAC's een interessante benaderingswijze opgeleverd in de zoektocht naar biomarkers die nuttig zijn voor het uitvoeren van tests op geneesmiddelen. (Een biomarker is een biochemisch bestanddeel dat kan worden gebruikt voor het meten van de voortgang van een ziekte of de gevolgen van een behandeling.)

Het receptenboek

Een gen is als een recept dat in DNA taal is geschreven, en dat onze cellen oplegt hoe ze een bepaald eiwit moeten aanmaken. Eiwitten zijn de moleculaire machines die het merendeel van het zware werk in cellen uitvoeren.

Het Huntington gen is één van de duizenden genen van onze cellen. Het is een goed voorbeeld van hoe een kleine wijziging in een gen grote gevolgen heeft voor ons lichaam. Een kleine fout in het ZvH gen, te vergelijken met een spellingsfout in een recept, heeft tot gevolg dat cellen het gemuteerde huntingtine eiwit produceren dat vervolgens de problemen en symptomen eigen aan de ZvH veroorzaakt.

Hoe genen worden aangestuurd

Maar koken is meer dan enkel een recept volgen. Vooreerst dient men een keuze te maken uit de verschillende recepten in het boek, en daarna moet men beslissen hoeveel van elk recept men wenst te maken. Als je een diner geeft zou het nogal vreemd lijken indien je enkel een twintigtal soorten soep op het menu zou plaatsen of dat je een maaltijd zou klaarmaken voor twee personen als je honderd gasten verwacht.

Voor onze cellen is het even belangrijk dat de juiste gen recepten een correct aantal keren worden toegepast, zodat de juiste hoeveelheid van elk eiwit wordt aangemaakt. En het is ook belangrijk dat cellen zich aanpassen omdat wijzigende omstandigheden aanleiding geven tot



andere hoeveelheden van elk eiwit.

De eerste stap in het lezen van een gen bestaat er in om een werkkopie te maken van een DNA achtige chemische stof die RNA wordt genoemd. Dit wordt transcriptie genoemd. Het controleren van de activiteitsgraad van de verschillende genen wordt transcriptie regeling genoemd. Wanneer dit verkeerd loopt spreekt men van transcriptionele ontregeling.

Transcriptiefactoren en histonen

Cellen hebben complexe mechanismen voor het regelen van de activiteitsgraad van genen, wat hen in staat stelt om te reageren op veranderende situaties. Eiwitten die transcriptiefactoren worden genoemd zijn hierbij belangrijk. Op het geschikte ogenblik hechten zij zich aan specifieke plaatsen op ons DNA zoals je bladwijzers (bookmarks) kunt plaatsen in een receptenboek. De cel ziet de bladwijzer en start het aflezen van het gen. Andere transcriptiefactoren sturen de cellen zodat een bepaald gen niet wordt afgelezen, en nog anderen sturen gelijktijdig meerdere genen aan.

Indien je een boek zou hebben met geheime recepten zou je dat goed wegbergen. Misschien zou je het zelfs op een geheime plaats achter slot en grendel opbergen. Cellen zijn net zo. Ze wikkelen hun DNA rond eiwitten die histonen worden genoemd. Voordat een gen kan worden afgelezen moet het eerst worden ontwonden van de histonen.

Problemen met de controlemechanismen van het gen bij de ZvH

Stel je voor: je bent aan 't koken en daarbij gebruik je een recept, maar iemand die je zou moeten helpen herhaalt steeds dat je dubbel zoveel moet klaarmaken dan werkelijk nodig, of stel je voor dat die persoon jouw bladwijzers verplaatst zodat je een fout recept volgt. De kans is dan wel erg groot dat e.e.a. grondig fout loopt.

Op een bepaalde manier kan je dit vergelijken met wat misloopt als gevolg van de ZvH.

Het gemuteerde huntingtine eiwit gedraagt zich min of meer als deze nutteloze helper. We weten dat het verstoren van de activiteitsgraad van andere genen een van de hoofdoorzaken is waardoor mutant huntingtine schade berokkent.

Deels worden de problemen veroorzaakt doordat het mutant huntingtine zich rechtstreeks bindt aan DNA zoals een transcriptiefactor, en voor een ander deel grijpt het indirect in door andere transcriptiefactoren te verstoren.

Het eindresultaat is duidelijk zichtbaar. De ZvH veroorzaakt een wijdverspreide chaos in de controlemechanismen die de activiteitsgraad van het gen regelen. En omdat elk gen op



Op dit moment wordt hard gewerkt aan het ontwikkelen en testen van geneesmiddelen die op een veilige manier HDAC enzymen afremmen

zich belangrijk is wordt het duidelijk hoe wijdverspreid de schadelijk effecten van het gemuteerde eiwit op de cellen wel kunnen zijn.

”

HDAC's, het DNA toegankelijk maken

Zoals we hebben gezien zijn histonen belangrijk bij het aansturen van zowel de DNA stukken die afgeschermd moeten worden als van de stukken die toegankelijk moeten zijn.

De histonen zelf worden aangestuurd door een chemisch schakelproces. Een label dat “acetyl” heet is ofwel gehecht aan het histon ofwel daarvan ontkoppeld.

Als een acetyl aan een histon gehecht is wordt het DNA afgeschermd, indien het acetyl wordt verwijderd wordt het DNA meer toegankelijk gemaakt.

De eiwit machines die het acetyl label verwijderen worden - hou je vast - histone de-acetylase enzymen genoemd. Om voor de hand liggende redenen worden ze gewoonlijk HDAC's genoemd, in het engels uitgesproken als “H-dacks”.

Tot dusver is HDAC-4 het meest veelbelovende geneesmiddel onder de HDAC's als men de voordelen ervan afweegt tegenover de bijwerkingen. Omdat HDAC's acetyl verwijderen van histonen is het overheersende gevolg dat stukken DNA toegankelijk worden voor de potentiële chaos veroorzaakt door gemuteerd huntingtine eiwit.

HDAC-remmers, het DNA afschermen

Wetenschappers die werken aan behandelingen voor de ZvH hebben zich afgevraagd of het mogelijk zou zijn de chaos ten gevolge van de verhoogde gen activiteit - die veroorzaakt wordt door het gemuteerde huntingtine eiwit - deels te voorkomen of om te keren.

HDAC's zijn bijzonder interessant omdat een geneesmiddel dat de activiteit van HDAC's vermindert, het DNA zou moeten beschermen tegen sommige effecten van de chaos. Geneesmiddelen die dit doen worden HDAC-remmers genoemd.

Een verstoorde aansturing van de activiteitsgraad van genen draagt bij tot de ontwikkeling van sommige kankers, en het is goed om weten dat nu al twee HDAC-remmers goedgekeurd zijn voor de behandeling van sommige bloedkankers en dat er nog meer worden bestudeerd.

HDAC-remmers in ZvH model muizen

Veel ZvH onderzoekers zien HDAC-remmers als een van de meest waarschijnlijke onderzoeksdomeinen die kunnen leiden tot succesvolle behandelingen bij patiënten.

Voortbouwend op het werk door anderen uitgevoerd in 2006 op gist- en fruitvliegjes hebben onderzoekers onder leiding van Prof Gill Bates van King's College in Londen een belangrijke studie gepubliceerd over een HDAC remmer die



Tot dusver is HDAC-4 het meest veelbelovende geneesmiddel

SAHA wordt genoemd. ZvH model muizen die SAHA toegediend kregen via de voeding reageerden beter dan gebruikelijk op de bewegingstests.

onder de HDAC's als men de voordelen ervan afweegt tegenover de bijwerkingen.

Echter, het gewichtsverlies van muizen die met SAHA behandeld werden was groter dan verwacht. Dit kan wijzen op toxische bijwerkingen als het geneesmiddel bij mensen zou worden gebruikt.

Schadelijke bijwerkingen van geneesmiddelen zijn dikwijls niet onoverkomelijk bij de behandeling van aandoeningen zoals kanker omdat de behandeling in de tijd beperkt blijft. Bij de ZvH baren de bijwerkingen echter wel zorgen omdat wij de patiënten willen behandelen voordat de symptomen zich manifesteren en omdat de behandeling gedurende jaren, of zelfs decennia, moet voortgezet kunnen worden.

Geneesmiddelen verbeteren

Er bestaan veel verschillende histon eiwitten en veel verschillende HDAC enzymen en deze gedragen zich allemaal anders, en - afhankelijk van de omstandigheden - kunnen zij verschillende stukjes DNA ofwel afschermen ofwel toegankelijk maken. In het gehele gamma van HDAC enzymen heeft SAHA een brede werking.

Maar later werk van Bates' team en anderen heeft in het bijzonder één HDAC opgeleverd, namelijk HDAC-4, dat bijzonder interessant blijkt te zijn. Het genetisch uitschakelen van HDAC-4 levert dezelfde voordelen op als een behandeling met SAHA, echter zonder gewichtsverlies te veroorzaken.

Er is nu een grote inspanning aan de gang om geneesmiddelen te ontwikkelen en te testen die HDAC-4 op een veilige manier afremmen zonder in te grijpen op de werking van andere HDAC enzymen. Gehoopt wordt dat dit tot geneesmiddelen zal leiden die het verloop van de ZvH vertragen en waarbij het risico op schadelijke neveneffecten wordt beperkt.

HDAC's, wat is er dus nieuw?

HDAC's trokken onze aandacht zowel door een vraag van HDBuzz lezers als door een recente publicatie van Dr Clemens Scherzer van de Harvard Medical School uit Massachusetts. Het artikel werd gepubliceerd in het wetenschappelijk tijdschrift PNAS en gaat over HDAC's en HDAC-remmers.

Scherzer's groep startte een zoektocht naar biomarkers voor de ZvH. Een biomarker is een test die kan worden gebruikt om de voortgang van een ziekte te meten of te voorspellen. Goede biomarkers zijn noodzakelijk om geneesmiddelen sneller te kunnen testen.

Scherzer gebruikte een handige technologie die men expression profiling noemt en waarmee hij keek naar alle "boodschapper RNA" moleculen in het bloed van Huntington patiënten. De hoeveelheid van elk RNA is een maat voor de activiteitsgraad van een welbepaald gen. Een van de meest voorkomende RNA types komt overeen met een gen dat H2AFY wordt genoemd, en dat een recept is voor een histon eiwit dat macroH2A1 heet.

Dit was een grote verrassing omdat als bij ZvH patiënten de cellen te veel histonen produceren dit de gen activiteit grondig kan verstoren.

Scherzer's groep controleerde het resultaat op verschillende manieren in het bloed en in het brein van zowel mensen als muizen. En bij elk onderzoek vonden ze bewijs voor meer van het gen of meer van het histon eiwit dan verwacht.

Als aan ZvH model muizen het HDAC remmende geneesmiddel phenylbutyrate werd toegediend daalde het histon eiwitgehalte. En wanneer het gehalte gemeten werd in bloedstalen afkomstig van een klinische studie met phenylbutyrate bij ZvH patiënten enige jaren geleden, werd vastgesteld dat de hoeveelheid H2AFY berichten lager was indien de patiënten het geneesmiddel ingenomen hadden.



Testmethoden voor geneesmiddelen en biomarkers die de voortgang van een ziekte meten zijn moeilijk te vinden. Zorgvuldig ontworpen studies die beiden meten kunnen ons hierbij helpen.

Dus, is H2ATY een biomarker?

Sommige nieuwsbronnen hebben gemeld dat de H2AFY boodschapper molecule een biomarker is voor de ZvH, wat ons in staat zou stellen klinische studies i.v.m. de ZvH uit te voeren.

Spijtig genoeg zijn de dingen niet zo eenvoudig, Scherzer en zijn groep hadden dit in hun artikel reeds zelf aangehaald. Biomarkers vinden is haast even moeilijk als behandelingen vinden, en elke potentiële biomarker moet op veel verschillende manieren getest worden. De belangrijkste test waar een biomarker aan wordt onderworpen is of hij in staat is te voorspellen of een geneesmiddel zal werken. En aangezien tot nu toe nog geen enkel geneesmiddel werkt komt men terecht in een vicieuze cirkel. Het betekent dat wij onze studies zorgvuldig moeten ontwerpen, en onze geneesmiddelen en biomarkers gelijktijdig moeten ontwikkelen.

Als we een test willen ontwikkelen met een bruikbare biomarker moeten we precies begrijpen wat er gebeurt, en dat is nu niet het geval. Wij begrijpen onvoldoende waarom we meer terugvinden van de H2AFY gen berichten dan verwacht en van het bijbehorende histon eiwit waarvoor het gen codeert. Bovendien is het onduidelijk hoe dit alles samenhangt met wat we nu al weten over het ontstaan van schade bij de ZvH.

Verder

Dit is iets waar wetenschappers graag hun tanden in zetten. Chaos in de activiteitsgraad van genen - de hoofdoorzaak van de schade die door het gemuteerde Huntington gen wordt veroorzaakt. Histonen schermen het DNA af, enzymen die het toegankelijk maken en HDAC-remmers die het opnieuw verbergen. De uitdaging om HDAC-4 remmers te ontwikkelen die veilig zijn. En nu een nieuw mysterie - het H2AFY gen bericht dat gekoppeld is aan zowel histonen als HDAC-remmers, en dat ons misschien kan helpen bij onze zoektocht naar nuttige

biomarkers. Met de vele onderzoeksteams overal ter wereld die het probleem vanuit verschillende uitgangspunten aanpakken is het wel zeker dat we van HDAC-remmers het laatste nog niet gehoord hebben.

De auteurs hebben geen belangenconflicten te melden. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...

Verklarende woordenlijst

transcriptiefactor Een eiwit dat genen controleert. In reactie op signalen van binnen en buiten cellen hechten transcriptiefactoren zich aan het DNA waardoor specifieke genen meer of minder geactiveerd worden, en waardoor deze meer of minder van het overeenkomende eiwit produceren

huntingtine eiwit eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

boodschapper RNA een boodschapper molecuul, gebaseerd op DNA. Wordt gebruikt door cellen als uiteindelijke instructie om eiwitten te maken

transcriptie eerste stap van het recept in een gen om een bepaald eiwit te produceren. Transcriptie = het maken van een RNA werkkopie van het gen. RNA is een chemische boodschapper die lijkt op DNA.

histon Speciale eiwitten waarrond ons DNA zich plooit om zichte stabiliseren en te beschermen

acetyl Een chemisch label dat kan worden toegevoegd aan eiwitten of ervan kan worden verwijderd.

HDAC histone de-acetylases (HDAC's) zijn toestelletjes die de acetyl labels verwijderen van histonen, zodat deze het DNA loslaten waar zij aan 'vastgekleefd' zijn

SAHA Een HDAC-remmer. Zijn volledige naam is suberoylanilidehydroxaminezuur

© HDBuzz 2011-2018. De inhoud van HDBuzz mag vrij gedeeld worden met anderen, onder de Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar hdbuzz.net

Gegenereerd op 16 januari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/054>