



Histonhaler

Kristensen, Jesper Langaard; Lohse, Brian; Clausen, Rasmus Prætorius

Published in:
Lægemedicinforskning

Publication date:
2010

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):
Kristensen, J. L., Lohse, B., & Clausen, R. P. (2010). Histonhaler: et nyt mål inden for kræftbehandling. *Lægemedicinforskning*, 2010, 7-9.



Histonhaler

– et nyt mål inden for kræftbehandling

Et nyopdaget enzym kan bane vej for en helt ny type kræftmedicin, som er mere skånsom over for raske celler end almindelig kemoterapi. Enzymet er med til at regulere, om kroppens gener tændes eller slukkes, og enzymets aktivitet er markant højere i kræftceller. Stoffer, som specifikt hæmmer enzymet, kan blive til lægemidler, som hindrer kræftcellerne i at vokse uhæmmet.

Af Jesper L. Kristensen, Brian Lohse og Rasmus P. Clausen

Kræftsygdomme kendetegnes ved, at kroppen mister kontrollen over sine egne celler. Den normale regulering af cellernes vækst sættes ud af spil, og kræftcellerne deler sig uhæmmet. Med tiden fører den ukontrollerede vækst til, at det omgivende væv nedbrydes, hvilket i sidste ende kan medføre døden.

En af de store udfordringer ved udviklingen af lægemidler til behandling af kræft er, at det er kroppens egne celler, man skal angribe. Kunsten er derfor at sikre sig, at det kun er kræftcellerne, som rammes af cellegiftene, og ikke de raske celler. Nutidens lægemidler er desværre ikke specifikke, og nogle gange er bivirkningerne så alvorlige, at lægerne må benytte meget små doser, som ikke er tilstrækkelige til at slå kræftcellerne ihjel. En forbedret kræftbehandling er derfor et spørgsmål om at finde egenskaber, der adskiller kræftceller fra raske celler, så man kan nedkæmpe kræftcellerne uden at ramme det sunde væv i kroppen.

Kræftcellernes ukontrollerede vækst skyldes, at den normale regulering af, hvilke gener, der skal aktiveres i cellerne, ikke længere fungerer. Vores forskning fokuserer derfor på at forhindre kræftcellerne i at undslippe de mekanismer, som normalt regulerer og bremser væksten i raske celler.

Cellerne bruger ikke alle gener

Menneskekroppen er sammensat af mere end 200 forskellige typer celler. Fælles for dem er, at de alle indeholder hele det humane genom i form af DNA. Det er med andre ord den samme universelle kagebog med opskriften på alle cellulære byggesten, der findes i vidt forskellige cellyper som fx nerveceller eller muskelceller. Den enkelte celle får sin egenart ved at udvælge, hvilke gener – dvs. opskrifter på protei-

ner – som er relevante for, at cellen kan opretholde præcis de funktioner, den skal udføre. De forskellige typer celler bruger derfor kun en brøkdel af alle de opskrifter, der findes i genomet.

Hvis man kunne tage en DNA-streng ud fra cellekernen i en celle og folde strengen ud, ville den være to meter lang, men det er selvfølgelig umuligt at rulle strengen ud inde i cellen, når bestemte gener skal aflæses. Derfor er genomet pakket sammen på en meget struktureret og velordnet måde, hvor DNA-dobbeltspiralen er viklet to gange rundt om en slags garnnøgler, man kalder for histoner.

Fra histonerne udgår der lange kæder af aminosyrer, og disse peptider kaldes for histonhaler. Halerne kan være kemisk modificeret på flere forskellige måder, og præcis hvordan, er med til at afgøre, hvorvidt et gen på den pågældende del

GENER, PROTEINER OG ENZYMER

Det humane genom rummer omkring 23.000 gener. Et gen er en DNA-sekvens, som indeholder opskriften på et protein, og når cellen har brug for proteinet, åbnes DNA-dobbeltspiralen, og cellen fremstiller en RNA-kopi af genet. Kopien aflæses nu i cellernes proteinfabrikker, som fremstiller det ønskede protein.

Proteiner er kroppens byggesten og arbejdsheste. Nogle proteiner har strukturelle funktioner og opbygger fx cellens skelet. Andre spiller en central rolle i cellernes kommunikation og fungerer bl.a. som receptorer for hormoner og signalstoffer.

En meget vigtig gruppe af proteiner er enzymerne. De er kroppens maskiner og sørger for, at alle de processer, som konstant kører i kroppen, fungerer efter hensigten. Enzymerne katalyserer biokemiske reaktioner, og de er drivkraften bag så forskellige ting som vore sanser, fordøjelsen af føden, musklernes bevægelser og lagring af hukommelsesindtryk i hjernen. Enzymer er også med til at tænde eller slukke for forskellige gener i forskellige typer celler.

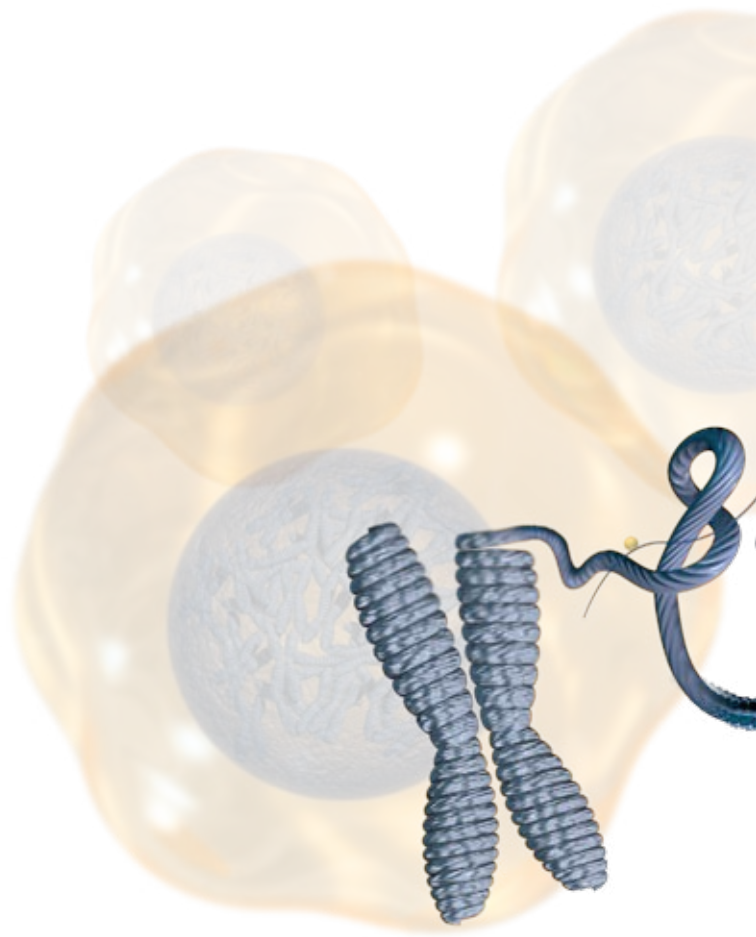
Sådan tændes og slukkes gener i cellekernen:

Den humane arvemasse udgør en to meter lang DNA-dobbeltspiral, som er pakket sammen i cellekerner med en udstrækning på blot ti mikrometer.

DNA-dobbeltspiralen er viklet rundt om spoler på samme måde, som en snor er viklet rundt om en yoyo. Spolerne er dannet af proteiner, der kaldes histoner, og de omviklede spoler sidder på række som perler på en snor. Perlekæden snor sig til en tyk fiber, som vindes rundt omkring kromosomernes proteinskelet.

DNA midt inde i garnøglet er utilgængelig for de enzymer, som aktiverer vore gener, men histonerne har haler af aminosyrer, som stikker ud. Når der sættes acetylgrupper på en histonhale, folder en del af DNA-strengen sig ud, så enzymerne kan aktivere det pågældende gen.

Når histonhalen får påsat methylgrupper, forhindres adgangen for enzymerne, og genet inaktiveres.



EPIGENETIK REGULERER GENERNES AKTIVITET

Alle menneskers arvemasse er meget ens. Forskellene imellem os skyldes i høj grad epigenetik, som er reversible kemiske modifikationer af DNA, der bestemmer, hvilke gener der aktiveres og danner proteiner i kroppens celler.

Selve genomet ændres ikke livet i gennem, men epigenomet forandres voldsomt under fosterudviklingen i takt med, at de oprindelige stamceller, der kan udvikle sig til alle typer væv, specialiserer sig og danner mangfoldigheden af forskellige celler i kroppen – en proces, som i øvrigt hænger sammen med kemiske modifikationer af histonerne.

Enhver specialiseret celletype har sit eget epigenetiske mønster. Mønstret ændrer sig nogle gange i takt med, at mennesket bliver ældre – og måske også som følge af miljøpåvirkninger og livsstil. Det er endda muligt, at epigenetiske tilpasninger i én generation kan nedarves til den næste.

Sygdomme som kræft skyldes, at uhensigtsmæssige epigenetiske ændringer gør cellerne syge. Derfor kan øget viden om epigenetik bane vej for nye behandlingsformer, som griber ind i reguleringen af generne i de syge celler.

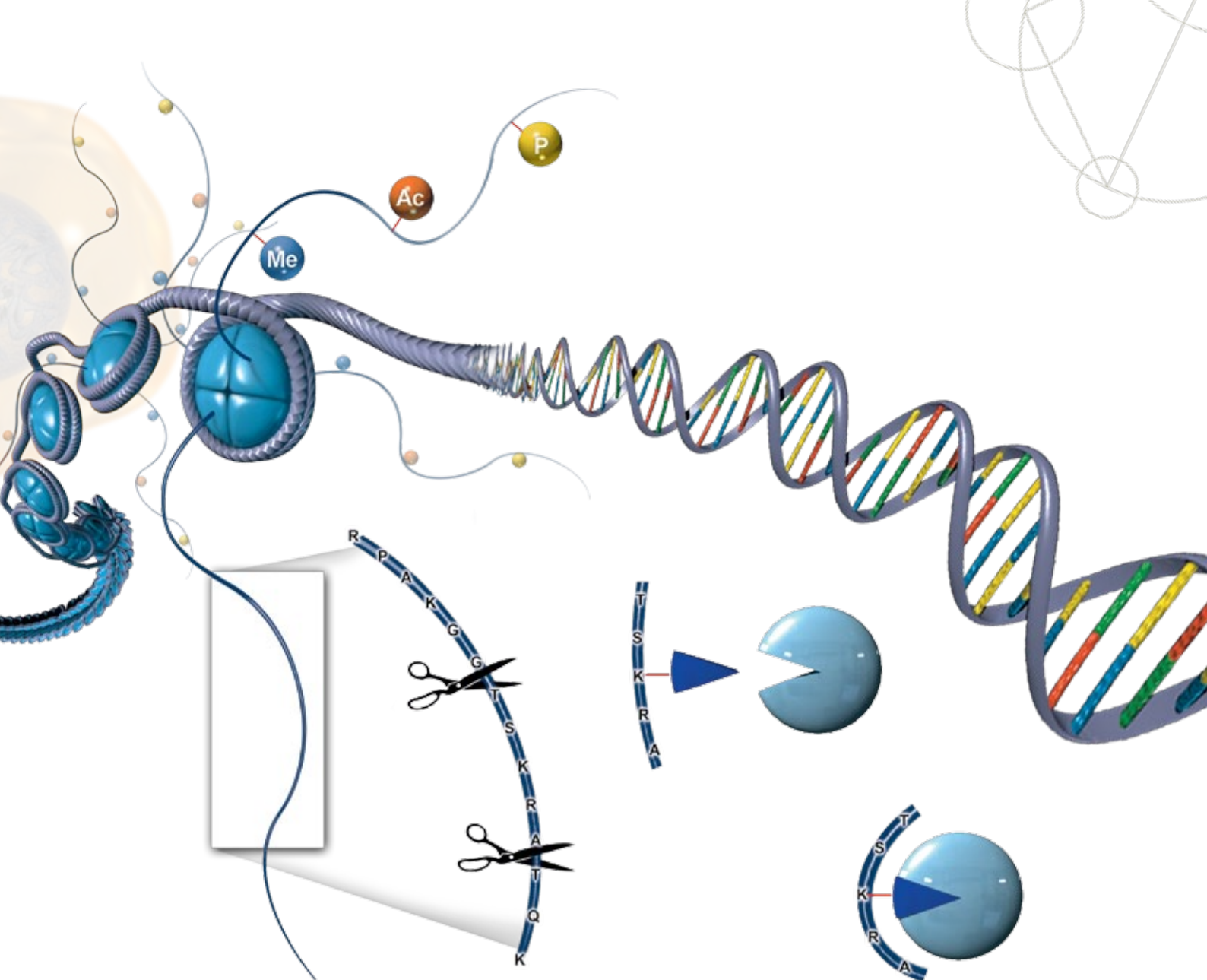
I 2010 blev der på internationalt plan dannet International Human Epigenome Consortium (IHEC), hvis mål er at kortlægge tusinde humane epigenomer i løbet af et årti.

af DNA-strengen bliver udtrykt eller ej. Modifikationerne af histonhalerne udgør på den måde et nyt kodelag ovenpå den genetiske DNA-kode. Man kalder den ekstra kode for den *epigenetiske* kode. Hvis man kan ændre på de epigenetiske modifikationer, vil det i teorien være muligt at gå ind og tænde og slukke for forskellige gener efter ønske.

Kræftbehandling via genregulering

Man kender i dag flere enzymer, som kan modificere histonhaler og påvirke, hvilke gener, der aktiveres i en celle. Men ved udvikling af en fremtidig kræftbehandling er det vigtigt kun at påvirke udvalgte enzymer, som er specifikke for kræftceller. På den måde kan man undgå, at lægemiddelstoffet modificerer histonhalerne i alle typer celler og dermed medfører bivirkninger.

På Biotech Research and Innovation Centre (BRIC) ved Københavns Universitet har en gruppe forskere for nylig opdaget et enzym, GASC 1, som er i stand til at fjerne en af de kemiske modifikationer af histonhalerne. Enzymet blev fundet ved at studere, hvilke forskelle der er på de biokemiske processer i kræftceller sammenlignet med raske celler.



Aktiviteten viste sig at være markant højere i kræftceller, og derfor er enzymet formodentlig involveret i nogle af de processer, der adskiller kræftceller fra almindelige celler. Et stof, som specifikt hæmmer enzymet, kan derfor potentielt udvikles til et nyt lægemiddel mod kræft – det er det, vi arbejder hen imod.

Enzymet kan fjerne methylgrupper fra en bestemt aminosyre, lysin, på en af histonhalerne. Man ved, at placeringen af disse methylgrupper på histonet samt antallet af dem er direkte relateret til, hvilke gener der bliver udtrykt og derfor i sidste ende, hvordan cellerne udvikler sig.

Forsøg med kunstige histonhaler

På Det Farmaceutiske Fakultet har vi fremstillet en serie af afkortede histonhaler for at undersøge og forstå, hvordan enzymet og histonhalerne vekselvirker med hinanden. I forsøgene præsenteres enzymet for de kunstige histonhaler, og

efterfølgende undersøger vi, om enzymet har fjernet methylgrupper fra halerne. På den måde opnår vi meget detaljeret information om, hvordan enzymet fungerer. Jo mere viden, jo bedre kan vi målrette udviklingen af nye stoffer, som kan forhindre enzymet i at ændre på histonhalerne, og dermed potentielt bremse væksten af kræftceller i kroppen.

Histonhalerne består af omkring 40 aminosyrer. Vi har systematisk forkortet halerne og vist i laboratoriet, at enzymet ikke behøver mere end fem aminosyrer fra histonhalen for at kunne genkende halen og fjerne methylgrupperne. Med udgangspunkt i den information er vi gået i gang med at designe nye inhibitorer, der binder til det samme område på enzymet. Tanken er, at disse stoffer skal gå ind og blokere enzymet, så det forhindres i at fjerne methylgrupperne fra histonhalerne og dermed hindre kræftcellerne i at vokse uhæmmet.

Ph.d. Jesper L. Kristensen er lektor på Institut for Medicinskemi
 Ph.d. Brian Lohse er postdoc på Institut for Medicinskemi
 Ph.d. Rasmus P. Clausen er lektor på Institut for Medicinskemi

