

# Sjukdomen som leder till ett liv i mörker

Richard Havam

Populärvetenskaplig sammanfattning av självständigt arbete i biologi VT 2009

Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

*Xeroderma pigmentosum är en allvarlig genetisk sjukdom som leder till en kraftig reduktion av livslängden. Personer drabbade av sjukdomen tvingas leva i ständigt skydd från solljus och artificiella ljuskällor på grund av en extrem känslighet för UV-strålning. Exponering för UV-strålning leder till stor risk för hudcancer. Personer med sjukdomen har en 1000 ggr så hög risk att drabbas av cancer.*

## Xeroderma pigmentosum

Våra celler bombarderas av UV-strålning från solen, strålning som orsakar skador på vårt DNA. Hos friska individer repareras skadorna som kan uppstå av UV-strålningen genom ett reparationssystem som kallas excisionreparation som lokaliserar och byter ut den skadade delen på DNA-kedjan. Personer med den genetiska sjukdomen xeroderma pigmentosum (XP) lider av överkänslighet för UV-strålning. Orsaken till deras känslighet är ett en defekt excisionreparation och skadorna orsakade av UV-strålningen blir aldrig reparerade. Detta medför att skadorna ackumuleras med tiden vilket leder till att även den allra minsta exponeringen av för UV-strålning kan ge förödande konsekvenser för en person med XP. Skadorna kan leda till hudcancer och XP-individer beräknas ha 1000 ggr högre risk att drabbas av hudcancer jämfört med friska individer.

## Symptom

Fräkneliknande hudförändringar kan uppstå vid solexponerade områden av huden som ett första symptom och kan upptäckas redan vid ett till två års ålder. Vissa XP-patienter kan bli svårt solbrända vid minimal exponering för solljus medan andra inte blir mer solbrända än friska individer. Andra vanliga problem som kan drabba XP-patienter är ögonproblem. Ögonen är precis som huden exponerade för UV-strålning. XP-patienter uppskattas ha en 2000-ggr högre risk att drabbas av cancer i ögonen. Vissa XP-patienter kan även drabbas av smärtor i ögonen och huvudvärk av starkt ljus, bortfall av ögonfransar och ögonlock och ögonlocksranden kan vridas inåt och skava på ögat. Ungefär 20 % av XP-patienterna kan drabbas av neurologiska problem så som låg intelligens, försvårad rörelseförmåga, bortfall av senreflexer, nedsatt hörsel och abnormalt tal.

## Excisionreparation

Excisionreparation fungerar inte normalt hos XP-patienter, jämfört med friska individer. Orsaken är ett fel i någon av sju olika gener (XPA-XPG). Vilket gen som felet finns inom betecknar vilken av sju olika typer av sjukdomen individen drabbats av (XP-A-XP-G). Dessa sju gener kodar för proteiner som har varsin uppgift i reparationssystemet, XPC-proteinet lokaliserar DNA-skadan (se fig. 1), XPB- och XPD-proteinet är inblandade i att separera DNA-kedjan (se fig.2). Separeringen är nödvändig för att den skadade DNA-regionen ska kunna klippas ut av XPF- och XPD-proteinet (se fig.4). Men innan XPF- och XPD-

proteinerna anländer till skadan är XPA-proteinet redan på plats (se fig.3) och rekryterar XPF-proteinet till skadan. Vad XPE-proteinet har för roll i excisionreparation har länge varit något oklart, men nya studier har visat att XPE-proteinet möjligen kan lokalisera UV-inducerade DNA-skador som inte XPC upptäcker.

*byt ut nedanstående bilder mot dem du nu har i din uppsats!*

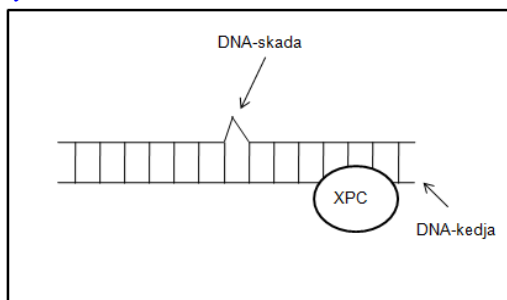


Fig.1. XPC lokaliserar DNA-skadan.

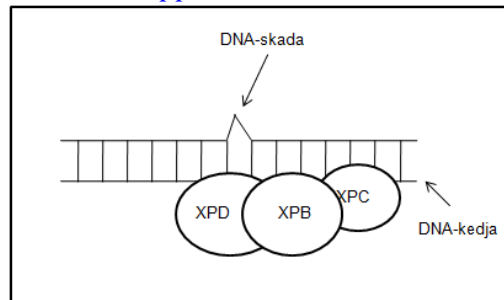


Fig.2. XPB och XPD binder till DNA-skadan och påbörjar uppnystning och separation av DNA-kedjan.

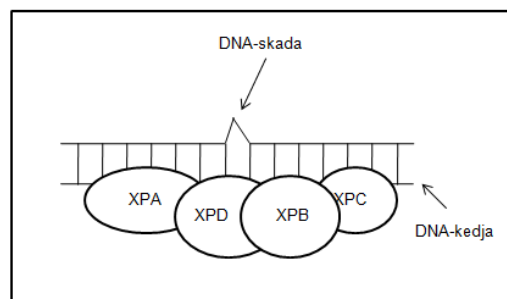


Fig.3 XPA stabiliserar och möjliggör för XPF att binda till DNA-kedjan

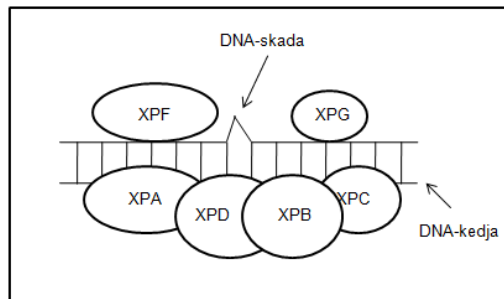


Fig.4. XPF och XPG utför ett snitt på var sin sida av DNA-skadan

Om ett fel uppstår i någon av dessa sju gener påverkas proteinet som genen kodar för och kan resultera i en försämrad eller ingen fungerande funktion. Hela reparationsystemet sätts ur spel om ett av dessa proteiner inte fungerar som det ska. Resultatet blir att UV-inducerade DNA-skador inte blir reparerade och skadorna kan påverka andra gener och leda till ökad risk för cancer. Nästan 20 % av XP-patienterna drabbas av neurologiska problem, det har varit något av ett mysterium eftersom UV-strålningen inte når nervcellerna och kan inte skada dessa celler. Det har visats att XP-patienternas försämrade reparationsystem som reparerar UV-inducerade skador även reparerar vissa skador som kan uppstå av reaktiva syreföreningar. I cellernas ämnesomsättning frigörs syreprodukter som biprodukter och kan ge skador på DNA-kedjan vilket kan förklara XP-patienternas neurologiska problem.

## Mörkret, deras räddning

Det enda sättet för XP-patienterna att förhindra UV-inducerade skador på **deras** sitt DNA är att inte exponera sig för UV-strålning. Det finns hjälpmedel som kan hjälpa patienterna att skydda sig. Speciell plastfilm som blockerar UV-strålning kan sättas upp på fönster i hemmet och specialtillverkade kläder finns som hjälpmedel till XP-patienter. Dessa hjälpmedel kan hindra UV-strålningen att skada XP-patienternas DNA, men beroende på hur svåra symptom patienten har kan deras funktionalitet vara begränsad. Även om plastfilmer över fönstren hindrar UV-strålning att nå ända in i hemmet kan det starka dagsljuset ge smärtor och huvudverk på grund av deras känsliga ögon. Även artificiella ljuskällor så som glödlampor

och lysrör kan utstråla UV-ljus. Vissa XP-patienter med svåra symptom kan tvingas leva i skydd från UV-strålning och även starkt ljus. Deras utomhusvistelse begränsas till nattetid och deras hem upplyses endast av skenet från stearinljus.

*Finns det ingenting annat de kan göra? Hur ser framtiden ut?*

## **Bakgrund**

### **XPC**

XPC-proteinet bildar ett komplex med HR23B-genprodukten, komplexet binder till DNA i övergången mellan dubbeltrådig och enkeltrådig DNA. XPC-HR23B kan därför lokalisera skador som skapar "bubblor" i DNA-kedjans struktur. Ett exempel på sådana skador är cyklobutanpyrimidin-dimerer och fotoprodukter, två vanliga UV-inducerade DNA-skador. XPC-HR23B lokaliserar alltså inte själva skadan utan enbart övergången mellan enkel- och dubbeltrådig DNA. I frånvaro av XPC-proteinet sker ingen reparation av varken cyklobutanpyrimidin-dimerer eller fotoprodukter.

### **XPE**

Vissa XP-E-celler saknar ett fungerande DNA-skadebindande protein som binder till cyklobutanpyrimidin-dimerer och fotoprodukter. Resultatet blir en kraftig reducerad förmåga att reparera UV-inducerade DNA-skador. DNA-skadebindande proteinet ansamlas snabbt runt UV-inducerade DNA-skador och kan stimulera en 17-faldig ökning av reparation av DNA-skador. Trots en reducerad förmåga att reparera UV-inducerade DNA-skador har XP-E-patienter den mildaste formen av sjukdomen. Det kan vara ett tecken på att DNA-skadebindande proteinet har en viktig funktion men inte lika kritisk som de övriga proteinerna. Det kan vara möjligt att DNA-skadebindande proteinet lokaliserar DNA-skador XPC inte kan lokalisera och sedan byter plats med XPC, vilket skulle förklara en reducerad reparation av DNA-skador men inte lika svårt reducerad som hos XP-C-patienter.

### **XPB och XPD**

XPB och XPD utgör två delar av den generella transkriptionsfaktorn H (kallad TFIIH) som fungerar tillsammans med ett av cellens RNA-polymeras, RNA-polymeras II. TFIIH har till uppgift att separera den dubbeltrådig DNA-kedjan för att därmed göra det möjligt för XPF och XPG att klippa ut DNA-skadan. Mutationer i *XPD*- och *XPB*-genen kan även leda till två andra genetiska sjukdomar trichothiodystrofi och Cockaynes syndrom. TFIIH medverkar även i transkription av DNA vilket kan förklara orsaken till att mutationer i *XPD*- och *XPB*-genen kan orsaka flera sjukdomar förutom XP.

### **XPA, XPF och XPG**

Efter att DNA-kedjan separerats av TFIIH kan DNA-skadan klippas ut. Det är XPF och XPG som utför en incision på båda sidor om DNA-skadan. Men för att det ska kunna ske måste XPA finnas på plats vid DNA-skadan. XPA är nödvändig för att XPF ska kunna binda till DNA-kedjan. XPG är inte beroende av XPA för att kunna binda till DNA-skadan men det är möjligt att XPA aktiverar XPG att utföra incisionen.

## **Mer information**

*NÅGRA artiklar var det! Se brevet du fick i juni!*

- Anttinen A, Koulu L, Nikoskelainen, E, Portin R, Kurki T, Erkinjuntti M, Jaspers NG, Raams A, Green MH, Lehmann AR, Wing JF, Arlett CF, Marttila RJ. 2008. Neurological symptoms and natural course of xeroderma pigmentosum. *Brain*. 131:1979-89
- Brooks PJ, Wise DS, Berry DA, Kosmoski JV, Smerdon MJ, Somers RL, Mackie H, Spoonde AY, Ackerman EJ, Coleman K, Tarone RE, Robbins JH. 2000. The oxidative DNA lesion 8,5'-(S)-cyklo-2'-deoxyadenosin is repaired by the nucleotide excision repair pathway and blocks gene expression in mammalian cells. *J Biol Chem*. 275:22355-62
- Coin F, Bergmann E, Tremeau-Bravard A, Egly JM. 1999. Mutations in XPB and XPD helicases found in xeroderma pigmentosum patients impair the transcription function of TFIIH. *EMBO J*. 18:1357-66
- Dumaz N, Drougard C, Sarasin A, Daya-Grosiean L. 1993. Specific UV-induced mutation spectrum in the p53 gene of skin tumors from DNA-repair deficient Xeroderma pigmentosum patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 90:10529-33
- Emmert S, Kobayashi N, Khan SG, Kraemer KH. 2000. The xeroderma pigmentosum group c gene leads to selective repair of cyclobutane pyrimidine dimers rather than 6-4 photoproducts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 97:2151-6
- Evans E, Fellows J, Coffey A, Wood RD. 1997. Open complex formation around a lesion during nucleotide excision repair provides a structure for cleavage by human XPG protein. *EMBO J*. 16:625-38.
- Evans E, Moggs JG, Hwang JR, Egly JM, Wood RD. 1997. Mechanism of open complex and dual incision formation by human nucleotide excision repair factors. *EMBO J*. 16:6559-73
- Giglia-Mari G, Coin F, Ranish JA, Hoogstraten D, Theil A, Wijgers N, Jaspers NG, Raams A, Argentini M, van der Spek PJ, Botta E, Stefanini M, Egly JM, Aebersold R, Hoeijmakers JH, Vermeulen W. 2004. A new, tenth subunit of TFIIH is responsible for the DNA repair Syndrome trichothiodystrophy group A. *Nat Genet*. 36:714-9.
- Hendel A, Ziv O, Gueranger Q, Geacintov N, Livneh Z. 2008. Reduced efficiency and increased mutagenicity of translesion DNA synthesis across a TT cyclobutane pyrimidine dimer, but not a TT 6-4 photoproduct, in human cells lacking DNA polymerase eta. *DNA Repair*. 7:1636-46.
- Hwang BJ, Ford JM, Hanawalt PC, Chu G. 1999. Expression of the p48 xeroderma pigmentosum gene is p53-dependent and is involved in global genomic repair. *Proc Natl Acad Sci USA*. 96:424-8
- Kazantsev A, Mu D, Nichols AF, Zhao X, Linn S, Sancar A. 1996. Functional complementation of xeroderma pigmentosum complementation group E by replication protein A in an in vitro system. *Proc Natl Acad Sci USA*. 93:5014-8.
- Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. 1987. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol*. 123:241-50.
- Nouspikel T, Lalle P, Leadon SA, Cooper PK, Clarkson SG. 1997. A common mutational pattern in Cockayne syndrome patients from xeroderma pigmentosum group G: implications for a second XPG function, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 94:3116-3121
- Reardon JT, Bessho T, Kung HC, Bolton PH, Sancar A. 1997. *In vitro* repair of oxidative DNA damage by human nucleotide excision repair system: Possible explanation for neurodegeneration in Xeroderma pigmentosum patients. *Proc. Natl. Acad. USA*. 94:9463-8
- Satoh MS, Jones CJ, Wood RD, Lindahl T. 1993. DNA excision-repair defect of xeroderma pigmentosum prevents removal of a class of oxygen free radical-induced base lesions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 90:6335-6339
- Sijbers AM, de Laat WL, Ariza RR, Biggerstaff M, Wei YF, Moggs JG, Carter KC, Shell BK, Evans E, de Jong MC, Rademakers S, de Rooij J, Jaspers NG, Hoeijmakers JH, Wood RD.

1996. Xeroderma pigmentosum group F caused by defect in a structure-specific DNA repair endonuclease. *Cell*. 86:811-22.
- Sugasawa K, Shimizu Y, Iwai S, Hanaoka F. 2002. A molecular mechanism for DNA damage recognition by the xeroderma pigmentosum group C protein complex. *DNA Repair* 1:95-107
- Volker M, Moné MJ, Karmakar P, van Hoffen A, Schul W, Vermeulen W, Hoeijmakers JH, van Driel R, van Zeeland AA, Mullenders LH. 2001 Sequential assembly of the nucleotide excision repair factors in vivo. *Mol Cell*. 8:213-24
- Wakasugi M, Kasashima H, Fukase Y, Imura M, Imai R, Yamada S, Cleaver JE, Matsunaga T. 2009. Physical and functional interaction between DDB and XPA in nucleotide excision repair. *Nucleic Acids Res*. 37:516-25.
- Wakasugi M, Kawashima A, Morioka H, Linn S, Sancar A, Mori T, Nikaido O, Matsunaga T. 2002. DDB accumulates at DNA damage sites immediately after UV irradiation and directly stimulates nucleotide excision repair. *J Biol Chem*. 277:1637-40.
- Wakasugi M, Shimizu M, Morioka H, Linn S, Nikaido O, Matsunaga T. 2001. Damaged DNA-binding protein DDB stimulates the excision of cyclobutane pyrimidine dimers in vitro in concert with XPA and replication protein A. *J Biol Chem*. 276:15434-40.