Forskningsnyheder om Huntingtons Sygdom På hverdagssprog Skrevet af forskere. Til det globale HS-fællesskab

At skrue ned for signalstyrken med dantrolene hjælper HD-mus

Dantrolene, et muskelafslappende middel som allerede er på markedet, nedsætter calciumniveauet i celler i HD-mus

Skrevet af Dr Jeff Carroll den 9. december 2011
Redigeret af Dr Ed Wild; Oversat af Signe Marie Borch Nielsen
Oprindelig offentliggjort 8. december 2011

Calcium får dig måske til at tænke på knogler og tænder, men små mængder af det bruges til at sende beskeder i alle celler. Når disse meddelelser forstyrres, kan celler begå fejl fejl eller eller dø. For meget calcium i cellerne kan måske endda bidrage til sygdomsudviklingen i Huntington's chorea. Et team af forskere i Texas har vist, at et anti-calciumstof, et muskelafslappende middel kaldet dantrolene, beskytter HD-mus mod sygdommens symptomer.

Calcium og neuroner

De specialiserede hjerneceller kaldet 'neuroner' har som funktion at kommunikere ved hjælp af pulser af kemikalier. Når vi siger, at en neuron 'fyrer', mener vi, at den frigiver en puls af kemikalier, der er tænkt som et signal til andre neuroner. Denne affyring er grundlaget for alt det, vores hjerner er i stand til at gøre.

De kemikalier, der frigives af en affyrende neuron, forårsager hurtige ændringer i de neuroner, der modtager signalet. En af de vigtigste ændringer er en kort stigning i mængden af **calcium** inden i modtagerneuronen.

For at beskederne der sendes mellem neuronerne kan være nøjagtige, er pulsen af calcium nødt til at være stor nok til, at cellen registrerer den præcist, men lille nok til at den nemt kan blive fjernet for at gøre klar til den næste besked. Grundlæggende set er beskedens 'lydstyrke' nødt til at være korrekt. Er det for lavt, kan signalet gå tabt. Er det for højt, kan signalet forårsage skader på cellen.

Calcium

En gruppe forskere under ledelse af Illya Bezprozvanny fra University of Texas har i gennem flere år interesseret sig for disse calciumsignaler. Hans hold har vist, at neuroner fra Huntington's chorea-mus har kraftigere calciumsignaler end normalt - 'signalstyrken' er for høj. Deres tidligere arbejde førte dem til at tro, at dette vil kunne bidrage til udviklingen af HD-symptomer.

Ryanodinreceptoren

Celler har flere forskellige måder at slippe af med calcium på, efter en meddelelse er blevet modtaget. De kan pumpe calcium direkte ud fra cellens inderside. De kan også gemme ekstra calcium i et specialiseret rum (også kaldet det 'endoplasmatiske reticulum') inde i sig selv.

Overfladen af disse calciumlagre er oversået med små huller kaldet 'porer' og små molekylære pumper. Disse kan åbnes eller lukkes efter behov for at opretholde det rigtige niveau af calcium i cellen. En af disse porer, kaldet **ryanodinreceptoren**, lader calcium bevæge sig ud af de intracellulære lagre og og ind i den største del af cellen.

Bezprozvannys gruppe mente, at siden ryanodinreceptoren lader calcium strømme ind i cellen, kunne det hjælpe mod HD at blokere for den.

Celleeksperimenter

De startede med at måle calciumniveauer i neuroner fra normale mus og HD-mus, og hvordan disse niveauer ændrede sig, når neuronerne signalerede til hinanden. Niveauerne blev målt ved hjælp af kemikalier, der lyser op i tilstedeværelsen af calcium.

For at studere ryanodinreceptoren brugte Bezprozvannys hold et meget kendt stof - koffein. Koffein har en række virkninger på kroppen, og en af disse er at åbne op for ryanodinreceptoren. Stimulation med koffein lader ekstra store mængder calcium komme ind i cellen.

» At få en idé er en hjælp. Men at have et mål, såsom ryanodinreceptoren, er meget bedre. «

Når neuroner fra normale og HD-mus blev behandlet med lige store mængder koffein, var calciumsignalet meget stærkere i neuroner fra HD-mus. Dette understøtter ideen om, at der bliver frigivet for meget calcium i HD-cellerne, efter de modtager signaler fra andre neuroner. Og ryanodinreceptoren kan være kilden til denne ekstra mængde calcium.

Ideer og mål

At få en idé, såsom at for meget calcium i cellen bidrager til HD, er nyttigt for en forsker, når der skal designes eksperimenter. Men at have et **mål**, som fx ryanodinreceptoren, er meget bedre. For medicin-jægere er et ‘mål’ det, som et stof binder sig til. Bindingen mellem et mål og et stof forårsager en effekt, som forskerne håber at opnå.

I dette eksempel er ryanodinreceptoren et ‘mål’. Heldigvis findes der allerede en række lægemidler, som reducerer calciumstrømningen gennem ryanodinreceptoren. Et af disse kaldes **dantrolene** - det er et godkendt lægemiddel, der blokerer ryanodinreceptoren og bruges som et muskelafslappende middel.

Når Bezprozvannys gruppe behandlede neuroner fra HD-mus med dantrolene, forhindrede det en stor del af den celledød, som blev forårsaget af overdreven signalering. Det antydede, at holdets idé var korrekt.

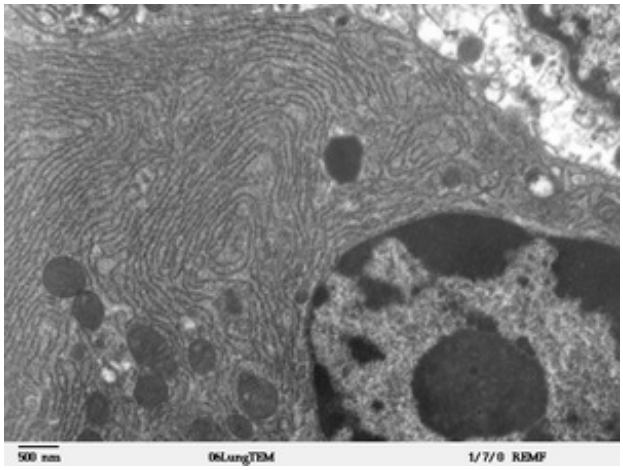
Museeksperimenter

Efter succesen med celleforsøgene blev HD-mus behandlet med dantrolene i mange måneder. HD-mus udvikler normalt bevægelsesproblemer, og mister hjernevæv. Hvis ekstra strømning af calcium gennem ryanodinreceptoren virkelig bidrager til HD, burde behandling af musene med dantrolene forhindre nogle af disse problemer.

Rent faktisk havde dantrolene-behandling en positiv effekt på HD-musene. Musene havde bedre balance og deres bevægelser, såsom deres gang, var mere koordinerede. Og langtidsbehandling med dantrolene forhindrede omkring halvdelen af det svind af hjernevæv, som ses i ubehandlede mus.

Forbehold og konklusioner

En vigtig ting at overveje med disse typer forsøg i mus er, hvor godt de kan 'oversættes' til menneskelige HD-patienter. Hvis vi havde en pille, der kunne forvandle HD-patienter til mus, ville vi være allerede have løst problemet!



De bølgede linjer i dette billede er det "endoplasmatiske reticulum" i en celle - lageret for valcium. Ryanodinreceptorer findes på disse strukturer.

Bezprozvannys gruppe har tidligere vist, at en lang række stoffer kan beskytte neuroner mod den samme form for skader, som dantrolene gjorde i deres oprindelige studier.

Nogle af disse - ligesom riluzole og dimebon - har efterfølgende vist skuffende resultater i kliniske forsøg i HD-patienter. Indtil videre har ingen positive resultater fra museforsøg kunnet overføres til mennesker.

En anden overvejelse er, at medicin har bivirkninger. Behandling med dantrolene giver faktisk alvorlige bivirkninger i mennesker, og disse virkninger er farligere ved langvarig brug. Fordi behandlinger for HD sandsynligvis vil blive administreret over lang tid, er det meget vigtigt at tage bekymringer om bivirkninger alvorligt.

Det er også værd at nævne, at dette arbejde ikke betyder, at brugen af andre muskelafslappende stoffer end dantrolene ville være fordelagtig, da forskellige lægemidler opnår den samme effekt ved hjælp af forskellige mekanismer.

Selv med disse forbehold i tankerne, er det selvfølgelig stadig godt at høre om nye gavnlige virkninger i HD-mus. Og når det pågældende stof allerede er godkendt til brug af mennesker, gør det yderligere afprøvning en lille smule lettere.

Forfatterne har ingen interessekonflikter. For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...

Ordliste

Chorea Ufrivillige, uregelmæssige 'urolige' bevægelser, der er almindelige ved HS

Neuron hjernecelle, der opbevarer og videresender information

© HDBuzz 2011-2015. Indholdet på HDBuzz kan frit deles under en Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.
HDBuzz er ikke en kilde til lægefaglige råd. For mere information besøg hdbuzz.net

Dannet 30. september 2015 — Downloaded fra http://da.hdbuzz.net/062