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

Kan muskelproblemer hjælpe med at forklare bevægelserne hos patienter med Huntingtons Sygdom?

Korrekt sammentrækning af muskler er afgørende for kroppens koordinering; fejl forklarer måske bevægelser ved HS

Skrevet af Dr Kurt Jensen den 23. september 2013
Redigeret af Dr Jeff Carroll; Oversat af Mette Gilling Nielsen
Oprindelig offentliggjort 6. september 2013

En ordentlig balance i de elektrisk ladede partikler er nødvendig for at muskelceller kan reagere hensigtsmæssigt på stimuli. Men en nylig rapport fra en gruppe forskere fra 'California State Polytechnic University' konkluderer, at forstyrrelser af denne balance forekommer ved Huntingtons Sygdom - hvorved muskelfibrene hos HS-mus trækker sig nemmere sammen end de burde.

En stor bevægelse

Alle pårørende til HS-patienter kender til 'den hellige treenighed af symptomer': chorea, kognitive tab og adfærdsmæssige forstyrrelser. Selv om de andre symptomer ofte opstår først hos patienten, anvender lægerne i dag stadigvæk de ufrivillige bevægelser som det primære diagnostiske symptom på HS. Bevægelserne ser ud til at være ekstremt ukoordinerede: en muskel begynder at bevæge sig ufrivilligt hos patienten, men musklen fuldfører ikke denne bevægelse, hvilket antyder, at muskelfibrene ikke spiller korrekt sammen.

Desværre kan oprindelsen af de ufrivillige bevægelser være et større mysterium end de andre symptomer. Selv om alle celler i kroppen udtrykker det mutante protein, der forårsager Huntingtons Sygdom, så ser det ud til, at det fortrinsvis er hjernecellerne, der dør under sygdomsforløbet. Faktisk er det særlige grupper af celler i hjernen, der dør først inden celletabet spreder sig til hele hjernen. Fordi hjerneceller dør ved HS, er den klassificeret som en 'neurodegenerativ' sygdom.

Musklerne i kroppen er sammensatte fibre, som kan være ekstra nemme at aktivere ved HS. Bidrager dette mon til bevægelsessymptomerne?

Ioner, ioner, overalt

Indtil for nylig har det været antaget, at alle symptomer ved Huntingtons Sygdom var forårsaget af problemer i hjernen. En gruppe, ledet af Dr. Andrew Voss ved 'California State Polytechnic University', stillede spørgsmålstegn ved denne antagelse og besluttede at undersøge muskelfibrenes egne egenskaber.

Når hjernen sender et signal til musklen om at trække sig sammen, skal det fremsendes korrekt via en nerve til en muskelfiber, som dernæst udfører ordren. Dr. Voss' hold fokuserede på modtagelsen af signalet ved udgangen af 'telegrafkablet' og ikke på oprindelsen af signalet i hjernen.

Nogle celler i kroppen, såsom hjerneceller og muskelceller, er 'elektrisk aktive'. Dette betyder, at de ændrer deres elektriske ladning for at sende signaler til hinanden. Men i modsætning til traditionelle elektriske apparater har muskler og nerver ikke kobberledninger, som de kan overføre elektriske ladninger via. Så hvordan gør de det?

De gør det ved at flytte små partikler, atomer, som har en elektrisk ladning, ind og ud af cellen. (Ethvert atom med en elektrisk ladning kaldes en **ion**). Nogle grundstofatomer, som natrium og klorid, har en tendens til let at blive ladet. Faktisk består almindeligt bordsalt udelukkende af positivt ladet natriumioner, der binder til negativt ladet kloridioner!

Inden en muskelfiber modtager besked fra hjernen, er de celler, der udgør denne fiber i en tilstand, hvor de er klar til at modtage signalet. Uden for cellen er der ophobet en masse positivt ladet natriumioner, men de forhindres i at komme ind i cellen, og inde i cellen er der ligeledes ophobet positivt ladet kaliumioner, der forhindres i at forlade cellen.

Når muskelfibren modtager meddelelsen om at trække sig sammen, så åbnes små huller i cellen, der kun lader de positivt ladet natriumioner passere igennem, som derefter haster ind i cellen. For at kompensere for denne ændring i ladning inde i cellen, forlader positivt ladet kaliumioner cellen igennem deres egne specifikke kanaler.

Denne komplicerede række af begivenheder, der starter hver muskelsammentrækning kaldes et **aktionspotentiale**. Efterhånden vil den oprindelige elektriske balance blive genoprettet (negativt ladet kloridioner hjælper denne proces på vej), og cellen vil være klar til at modtage et nyt signal. Med udgangspunkt i denne viden om, hvad der normalt er involveret i muskelsammentrækninger, undersøgte forfatterne til den her beskrevne artikel, om denne maskine fungerer normalt ved HS.

For at gøre dette, benyttede de sig af en musemodel for Huntingtons Sygdom, der indeholder det stykke (den vigtigste del) af det humane HS-gen, hvor mutationen, der forårsager HS hos mennesker er placeret. Denne model blev valgt, fordi dens abnorme bevægelser og reducerede kognitive

» Der er en defekt - ikke bare i hjernen, men også i muskelfibrene, der kunne hjælpe med at forklare de ufrivillige bevægelser ved HS

evner er rigtig godt beskrevet (musemodellen har eksisteret i næsten tyve år!). Forskerholdet udførte alle sine eksperimenter med muskelfibre dissekeret ud fra musene, som derefter blev udsat for forskellige elektriske stimuli (stød). Det er unødvendigt at sige, at det var lidt svært at finde HS-patienter, der frivilligt ville deltage i dette.

De chokerende resultater

De opnåede målinger kom alle fra muskelfibre, der blev sluttet til et par bittesmå elektroder, der sendte forskellige elektriske strømme igennem dem. Først blev et signal fra hjernen om at muskelfibrene skulle trække sig sammen simuleret med en serie af elektriske impulser.

Muskelfibre fra HS-mus samt 'vildtype'-mus (mus, der ikke har det muterede humane HS-gen, og kan opfattes som en 'normal' kontrol) reagerede som forventet på pulsen. Men muskelfibre fra HS-mus var meget længere tid om at returnere deres elektriske ladning tilbage til udgangspunktet efter pulsen. Det er denne del af aktionspotentialet, hvor kaliumioner skal ud af cellerne.

Desuden var styrken af den stimuleringspuls, der skulle til for at udløse et aktionspotentiale meget lavere i HS-fibre, hvilket tyder på, at de er lettere at få til at trække sig sammen end almindelige muskelfibre. Ikke nok med det, men mange af HS-fibrene trak sig sammen selv efter en puls, der ikke burde have været stærk nok til at starte et aktionspotentiale.

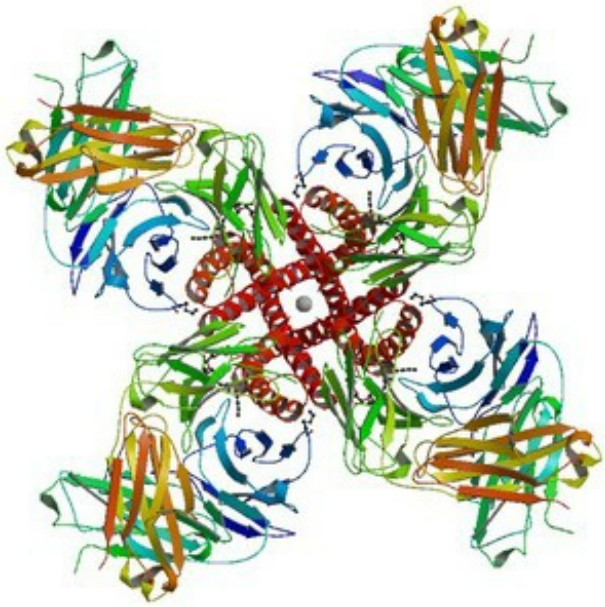
Muskelfibre fra HS-mus er altså tydeligvis langt mere følsomme over for disse stimuli ("hyperexciterbare"), og forfatterne tænkte, at denne hyperexciterbarhed kunne skyldes, at der var en nedsat strøm af kalium- og/eller kloridioner i disse celler.

Ved at benytte et andet mønster af elektriske impulser kunne forskerne se, at der både var et mindre antal elektriske ladninger, der løb igennemm kanaler i fibre fra HS-mus pr. tid og, at det var sværere for strømmen at passere igennem kanalerne sammenlignet med kanaler i normale muskelfibre. Forfatterne konkluderer, at forklaringen på begge de ovennævnte observationer kunne være, at der simpelthen er færre klorid- og kaliumkanaler, der virker - så de undersøgte de processer, der fører til produktionen af disse kanaler.

Den information, der angiver strukturen af et protein (som f.eks. en ionkanal) findes i første omgang i en organismes DNA, men informationen går via et midlertidigt mellemprodukt (kaldet mRNA) før det angiver, hvordan det pågældende protein skal laves.

Da forskerne undersøgte muskelfibrene fra HS-musene, fandt de mindre af det RNA, som angiver, hvordan klorid- og kalium-ionkanalerne skal dannes end i vildtype-muskelfibre.

Så de havde ret - de elektriske problemer, de observerede i HS-muskelfibre, var forårsaget af, at muskelcellerne dannede for få kopier af de specifikke kanaler, der gør, at musklerne kan arbejde.



Kalium og andre ioner bevæger sig igennem 'ionkanaler'. Ionkanaler er fantastisk komplicerede proteiner, der lader disse elektrisk ladet 'ioner' komme ind i cellen. Her ser vi en kaliumkanal fra ydersiden af

Hvad betyder det for HS?

Hvis du ser ud over den komplicerede elektrofysiologi og molekylærgenetik, hvad betyder denne artikel så egentlig for mennesker med Huntingtons Sygdom? Tja, for det første så er det en ret interessant observation: at der er

en defekt - ikke bare i hjernen, men i muskelfibrene, der kunne være en del af forklaringen på de ufrivillige bevægelser, der ses ved HS.

cellen. Den lille kugle i midten viser størrelsen af en enkelt kaliumion, der er på vej ind i cellen.

Denne interessante observation skal dog sættes i perspektiv. For det første blev undersøgelsen udelukkende udført i en musemodel for sygdommen. Selv om dette er en veletableret model, er der ingen garantier for, at de samme defekter vil ses hos mennesker, hvilket i sidste ende er det eneste, der tæller.

Hvad der er endnu mere vigtigt er, at vi er langt fra at kunne give noget medicin for HS, der rammer her. Så selv hvis de samme problemer ses ved sygdommen hos mennesker, ville der stadigvæk skulle findes en løsning på problemet.

Og slutteligt, selv hvis disse observationer genfindes i mennesker og en effektiv behandling kan udvikles (muskelfibre er i det mindste lettere at ramme end hjernen), ville behandlingen kun være effektiv mod de motoriske symptomer på sygdommen, men ikke have nogen virkning på andre symptomer som eksempelvis personlighedsændringer og kognitive problemer. Selvfølgelig ved alle familiemedlemmer og omsorgspersoner, at selv medicin, der udelukkende afhjælper de motoriske problemer, ville være yderst nyttigt, da patienten ville være mindre fysisk svækket og dermed lettere at håndtere.

Når alt kommer til alt, har al den medicin, der gives for at afhjælpe de motoriske symptomer ved HS, været rettet imod hjernen. Denne artikel viser, at musklerne i sig selv kan være potentielle mål for HS-lægemidler, hvilket giver interessante nye muligheder for forskningen. Lægemidler, der påvirker hjernen giver erfaringsmæssigt mange bivirkninger, så HS-behandlinger i tråd med hvad der beskrives her kunne sandsynligvis resultere i mere målrettede behandlinger.

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

Ordliste

Neurodegenerativ En sygdom forårsaget af fremadskridende funktionssvigt og død af hjerneceller (neuroner)

Vildtype det modsatte af 'mutant'. Vildtype-huntingtin, for eksempel, er det 'normale', 'raske' protein.

Natrium et grundstof, der findes overalt på Jorden - i sten, planter og dyr (også mennesker). Den vigtigste bestanddel af salt, alias natriumklorid.

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

RNA det molekyle, der ligner DNA, og som fungerer som 'budbringer'-molekyle i cellerne, når de laver arbejdskopier af generne til proteinproduktionen.

© 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 3. oktober 2015 — Downloaded fra http://da.hdbuzz.net/136