HDBuzz

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

Kan Huntingtons Sygdom skyldes aminosyre-mangel?

Bidrager mangel på en specifik aminosyre til udviklingen af HS?

Skrevet af Dr Jeff Carroll den 7. september 2014
Redigeret af Dr Tamara Maiuri; Oversat af Majken Siersbæk
Oprindelig offentliggjort 21. april 2014

Alle proteinerne i vores krop er lavet af små kemiske byggesten kaldet aminosyrer. For nyligt summede internettet om et nyopdaget link mellem en af disse aminosyrer, cystein, og Huntingtons Sygdom. Er det sandt, som nogle overskrifter antydede, at "degenerering af hjernen i Huntingtons Sygdom skyldes aminosyre-mangel"?

Aminosyrer og proteiner

Det meste af arbejdet i vores celler udføres af små maskiner kaldet proteiner. Proteiner laves af celler ved brug af instruktioner fundet i generne, indkodet i vores DNA.

Proteinerne samles i cellerne ved sekventiel tilføjelse af små kemiske stoffer til en voksende kæde, lidt ligesom perler på en snor. De små kemiske stoffer, der danner proteiner kaldes aminosyrer på grund af deres kemiske struktur.

Et eksempel på et ´kram´ i HS-mus brugt i dette studie - musen

I pattedyrsceller, såsom menneskers, er der et bibliotek af omkring 20 aminosyrer, der bruges til at lave

proteiner. Fra de simple sekvenser af aminosyrer bygges alle de komplekse maskiner som vores celler behøver for at kunne arbejde.

til højre er en HS-mus mens musen til venstre er en normal mus.
Foto af: This is an open access article

Hver af de omkring 20 aminosyrer som vores krop behøver skal være til stede i tilstrækkelige mængder, ellers har vores celler svært ved at lave de proteiner de behøver. Nogle aminosyrer er lette for vores krop af syntetisere - disse er “ikke-essentielle” aminosyrer. Andre er mere besværlige at syntetisere, så derfor skal vi indtage dem med kosten, hvilket gør dem til “essentielle” aminosyrer.

Sammenhængen med HS

En gruppe af forskere ved Johns Hopkins Universitet, anført af Solomon Snyder, er interesseret i hvordan kroppen danner og nedbryder en af disse aminosyrer kaldet cystein. Faktisk så har Snyders gruppe haft en årelang interesse i et biprodukt af cysteinmetabolismen, en gas der lugter som rådne æg, kaldet hydrogensulfid.

En af måderne hvorpå vores krop laver cystein og hydrogensulfid er gennem aktiviteten af et protein kaldet **cystathionin gamma-lyase (CSE)**. For at studere hydrogensulfids rolle i kroppen, har Snyders gruppe lavet en mus, der mangler genet som fortæller cellerne hvordan de skal lave CSE-proteinet. Denne såkaldte **knockout mus** tilgang er en meget almindelig måde at studere funktionen af et gen i laboratoriet - ved at eliminere genet og så undersøge hvad der sker i dyrene.

Når dyrene blev hængt op i deres haler, så lavede mus der manglede CSE genet en meget sjov krammende bevægelse - hvor alle fire ben blev trukket ind mod kroppen. Et antal mus med hjerneproblemer, inklusiv nogle HS-mus, laver den samme underlige krammebevægelse. Det mindede Snyders gruppe så meget om HS-mus, at de besluttede at undersøge om der var nogen forbindelse mellem aktiviteten af CSE og HS.

Fund i celler

Først kiggede Snyders gruppe på hjerner doneret af mennesker påvirket af HS. De fandt at niveauerne af CSE var nedsat i hjernerne hos HS-patienter, hvilket muligvis antyder at de har mindre CSE-aktivitet. Dette er et interessant hint om at der muligvis sker noget, der har med CSE at gøre, men der forekommer så mange ændringer i hjernerne hos HS-patienter når de dør, at vi skal være forsigtige med at fortolke denne form for information.

Prøver fra mennesker er også svære at arbejde med, så Snyders gruppe vendte sig mod celler fra HS-mus. De så endnu en gang, i dette renere system, et reduceret niveau af CSE. Når de kiggede på hvor hurtigt disse celler laver cystein, aminosyren lavet af CSE, så var hastigheden også lavere, hvilket stemmer overens med idéen om, at lavere CSE-aktivitet kan være skadelig for HS-celler.

Fund i mus

Grundet den kompleksitet HS-sygdommen indeholder, er det ikke overraskende, at mange ting ændrer sig i cellerne, der bærer et muteret HS-gen. Hvilke af disse ændringer har rent faktisk betydning og hvilke er ansvarlige for at man bliver syg?

For at løse dette problem i laboratoriet bruger vi ofte dyremodeller. Med HS-musemodellen er det muligt at introducere et eksperimentelt lægemiddel eller en behandling, der ikke vil være etisk korrekt at prøve i mennesker, der bærer HS-mutationer.

Så i dette tilfælde besluttede Snyders gruppe at give nogle af HS-musene mad beriget med cystein. De tænkte, at hvis CSEs opgave er at lave cystein, og hvis CSE-niveauet er nedsat ved HS, så kunne det at øge cystein-niveauet være en hjælp for HS-musene.

HS mus, der indtog cystein i både mad og vand klarede sig en smule bedre i nogle af de målinger, der blev brugt i laboratoriet til at estimere symptomer på HS. Ligesom menneskelige HS-patienter, blev HS-musene lidt mere klodsede med alderen. Vi tester dette i laboratoriet ved at lade dem gå på en roterende pind, ligesom en skovarbejder, indtil de falder af.

I Snyders test med cystein var det muligt for almindelige mus at gå på pinden i omkring 125 sekunder. Som forventet gjorde HS-musene det dårligere da de kun kunne blive på bjælken i omkring 55 sekunder eller deromkring. De HS-mus, der indtog ekstra cystein gjorde det bedre, de holdt omkring 80 sekunder.

> » Når de blev hængt op i deres haler, lavede mus, der mangler CSE-genet en sjov krammende bevægelse - ved at trække alle fire ben ind til kroppen…nogle HS-mus laver samme sjove krammebevægelse «

Den specifikke version af HS-mus de brugte i Snyders laboratorium dør meget tidligt - omkring 12.-13. uge var alle HS-musene døde. Hvis man tager i betragtning, at den normale levetid for en mus er omkring 2 år, så er dette nogle meget syge mus! Dette er nyttigt da det lader forskerne hurtigt teste idéer i laboratoriet, men det er ikke ligesom menneskelig HS hvor folk lever i lang tid inden de bliver syge.

Mus behandlet med ekstra cystein var alle døde efter 15 ugers levetid. Så de levede en lille smule længere end mus der ikke fik behandling, men ikke i nærheden af mus der ikke har HS.

Så alt i alt gav det moderate forbedringer når HS-musemodellen med hurtigt udviklende symptomer fik ekstra cystein.

Cystein, cysteamin, hvad er sammenhængen?

‘Raptor Pharmaceuticals’, et lille bioteknologisk firma, annoncerede for nyligt resultaterne af et human forsøg med et lægemiddel kaldet **cysteamin** som lyder forfærdelig meget som **cystein**. Cystein og cysteamin deler nogle af deres kemiske strukturer men er to forskellige kemiske stoffer. Alligevel er der interessante data fra et tidligere muse-studie, der antyder, at mus, der fodres med et cysteamin-lignende stof har øgede niveauer af cystein i hjernen. Er I stadigvæk med?

Ideen, som indtil videre ikke er testet, er, at de gavnlige effekter observeret i det humane cysteamin-forsøg er relateret til stoffets evne til at øge cystein i hjernen.

Denne ide behøver meget mere arbejde i mus før vi kan finde ud af hvad der sker i mennesker, men det er en interessant hypotese som du kan være sikker på at forskerne følger op på.

Komplekse svar på et simpelt spørgsmål

Der er altid forskellige måder at angribe et specifikt spørgsmål på i forskning - nogle er nemme og nogle er svære. Det nuværende studie åbner op for en hypotese om, at en reduceret virkning af CSE-proteinet medfører mangel på aminosyren cystein, der igen medfører, at hjernecellerne dør i HS.

Indtil videre er denne idé testet på den “nemme” måde - ved at give HS-mus ekstra cystein og se om de får det bedre. Forfatterne arbejder lige nu på den “svære” måde for at addressere dette spørgsmål på, ved at bruge genetiske tricks til at at overføre ekstra kopier af CSE-genet til HS-mus.

Set i lyset af data fra det nuværende studie gætter vi på, at det vil gøre musene bedre. Så vi er glade for at kunne tilføje et nyt lægemiddel til listen af ting, der kan gøre HS-mus lidt bedre, men er forsigtige i fortolkningen af disse resultater indtil vi har mere information fra disse igangværende studier.

Alt i alt: skal HS-patienter starte med at tage cystein som supplement baseret på disse resultater? Vi mener, at beviserne der er præsenteret indtil videre ikke er tilstrækkelige og at yderligere forsøg i mus og mennesker er nødvendige før det er risikoen værd.

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

Artiklens historik

7. september 2014

Første gang offentliggjort

➔ 7. september 2014

Mindre ændringer

Ordliste

Aminosyre byggestenene som proteiner er lavet af

Knockout en form for genetisk ingenørarbejde i dyr, der avles til at mangle et bestemt gen

---

© 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 4. oktober 2015 — Downloaded fra http://da.hdbuzz.net/164