

## Tykke mus afslører vigtigheden af hypothalamus ved Huntingtons sygdom



HS muse-modeller bliver tykke, men HS patienter taber sig - er et område i hjernen ved navn hypothalamus årsagen?

Skrevet af Dr Ed Wild den 1. december 2016

Redigeret af Dr Jeff Carroll; Oversat af Nikolaj Siersbæk

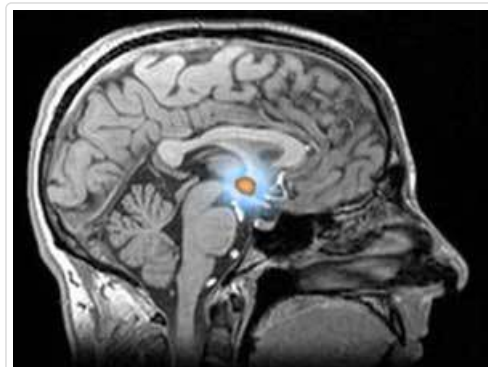
Oprindeligt offentliggjort 2. maj 2011

*Vægttab, ændringer i appetitten og andre metaboliske uregelmæssigheder er store udfordringer ved Huntingtons Sygdom. Nu har et svensk hold af forskere brugt genetisk fremstillede vira, og nogle tykke mus, til at afsløre den afgørende rolle som et lille område i hjernen, kaldet hypothalamus, har for de metaboliske problemer ved HS.*

### Vægttab hos patienter med Huntingtons Sygdom

Mange patienter med Huntingtons Sygdom taber sig, og som sygdommen skrider frem kan det være en tabt kamp at opretholde en persons vægt. Forskere har længe forsøgt at forklare, hvorfor HS-patienter taber sig, selvom de ofte har en øget appetit.

I en person med Huntingtons Sygdom er den genetiske mutation, der forårsager sygdommen, til stede i alle celler i kroppen. Så det er muligt, at årsagen til vægttab er direkte effekter af mutationen inde i alle disse celler. For eksempel ved vi, at den måde celler producerer og bruger energi på bliver ændret ved HS, og at dette kan være på grund af direkte effekter af det unormale huntingtin-protein inde i hver celle.



Hypothalamus er en lille del af hjernen, men den regulerer hele kroppens metabolisme ved hjælp af hormoner

### Hypothalamus: lille men dog mægtig

Imidlertid agerer celler ikke af sig selv - de modtager signaler fra andre celler, som kontrollerer deres adfærd. En lille del af hjernen kaldet **hypothalamus** er vigtig for at regulere mange af kroppens funktioner, inklusiv for eksempel at kontrollere en persons appetit. Hypothalamus gør dette ved hjælp af hormoner - budbringer-molekyler afgivet til blodet, der ændrer, hvordan cellerne opfører sig.

Det er kendt, at måden hvorpå patienters kroppe producerer og reagerer på hormonet **insulin** bliver ændret ved Huntingtons Sygdom. Eftersom insulin er involveret i at regulere en persons vægt, er disse ændringer muligvis en vigtig ledetråd til årsagen til vægttabene ved HS. Hypothalamus bruger også insulin til at regulere og kontrollere energiforbruget i kroppen - også

kaldet kroppens **metabolisme**. Denne kobling fik folk til at overveje, om ændringer i hypothalamus-funktionen muligvis kunne være skyld i nogle af de metaboliske problemer ved HS.

En gruppe forskere ved Lund Universitet i Sverige, ledet af Åsa Petersén, satte sig for at undersøge hypothalamus' rolle i disse metaboliske ændringer. Før vi beskriver deres arbejde, skal vi dog møde en tyk mus ved navn BAC.

## **BAC-mus: kraftig af natur eller bare decideret grådig?**

BAC-mus er en muse-model af Huntingtons Sygdom. De er blevet genetisk ændret til at have en ekstra DNA-sekvens, der får dem til at producere hele det mutante huntingtin-protein såvel som deres eget normale huntingtin-protein. BAC-mus bliver rigtig tykke - de er næsten dobbelt så tykke som tilsvarende mus, der ikke producerer det mutante protein.

Det lyder måske underligt at undersøge en tyk mus, når HS-patienter taber sig, men selvom musene ender med at se anderledes ud, har de tydeligvis en uregelmæssig metabolisme forårsaget af det mutante gen og protein. Så at finde forbindelsen mellem genet og de metaboliske ændringer kan muligvis give os vigtige ledetråde om, hvad der sker i Huntington-patienter.

Først studerede forskerne BAC-musene nøje i et forsøg på at finde ud af, hvorfor de blev tykke. Det var ikke fordi, de fik mindre motion - BAC-musene bevægede sig lige så meget som normale mus. Det var heller ikke fordi, de havde en langsommere metabolisme - de forbrugte ilt i samme forhold som normale mus. Musene var overvægtige, fordi de spiste mere end normalt - som mange HS-patienter havde de en øget appetit. BAC-musene reagerede også mindre på insulin - igen ligesom nogle HS-patienter. Endeligt fandt holdet ud af, at BAC-musenes hypothalamus var mindre følsom overfor et andet hormon, **leptin** - som regulerer appetitten.



Denne forskning har virkelig øget vores forståelse af hypothalamus og dens betydning ved HS.



## **Hypothalamus - kun ved HS?**

Dernæst udførte forskerne et rigtig snedigt eksperiment. De tog normale mus uden de mutante gener og sprøjtede en genetisk fremstillet virus ind i hypothalamus. Vira kan bruges til at levere gener til specifikke områder i hjernen, og i dette tilfælde var fragten et mutant huntingtin-gen.

Resultatet var en mus med en normal krop og hjerne med undtagelse af hypothalamus, som havde HS gen-mutationen. Efter at have tjekket at hypothalamus producerede det mutante protein, undersøgte de disse mus og fandt ud af, at de mindede meget om BAC musene - selvom kun en lille del af hjernen havde HS-mutationen. Præcis ligesom BAC-musene blev de tykke, de spiste mere og de reagerede mindre på insulin og leptin.

## **HS alle andre steder end i hypothalamus?**

Efter at have vist, at det at have HS-mutationen udelukkende i hypothalamus kan forårsage disse betydelige metaboliske ændringer, udførte Peterséns hold et interessant modsatrettet eksperiment ved at drage nytte af en særhed hos BAC-musene. Forskerne, der skabte de første BAC-mus, indbyggede en speciel genetisk sluk-knap, som menneskelige-HS patienter ikke har.

Så ved brug af en anden genetisk fremstillet virus lykkedes det forskerne at slukke for det mutante HS-gen i hypothalamus i BAC-musene - hvilket skabte en mus med mutant huntingtin overalt undtagen i hypothalamus.

Disse mus havde normal metabolisme og blev ikke tykke - men kun så længe indsprøjtningen blev givet mens musene var unge. Hvis indsprøjtningen blev givet til ældre mus, der allerede var tykke, gjorde det ikke tingene bedre. Dette eksperiment viser, at hypothalamus kan være skyld i de metaboliske uregelmæssigheder i BAC-mus, men indikerer også, at den muligvis ikke er skyld i at uregelmæssighederne fortsætter. Efter uregelmæssighederne har udviklet sig, bliver problemet tilsyneladende selvforstærkende.

## Hvad betyder dette for patienter?

Denne forskning har virkelig øget vores forståelse af hypothalamus og dens betydning ved HS. Vi ved nu, at når celler i hypothalamus har HS-mutationen, kan de forårsage metaboliske uregelmæssigheder, der påvirker hele kroppen. Og at slå HS-mutationen i den lille del af hjernen fra lader til at kunne forhindre disse metaboliske problemer i at udvikle sig.

## Et par forbeholdende ord

Det er vigtigt at huske på, at dette arbejde udelukkende blev udført i mus, og at der blev brugt teknikker, der ikke ville virke direkte i mennesker. HS-patienter har ikke den belejlige 'sluk-knap' som BAC-musene har, og som vi for nyligt diskuterede i vores 'genhæmmende grundbog', er det en stor udfordring af slå HS-genet fra i mennesker.

Den anden vigtige ting at huske på er, at i øjeblikket er den overordnede betydning af disse ændringer i mus usikker. Vi ved ikke hvorvidt BAC-musene med en 'normal' hypothalamus ville leve længere eller have bedre tankevirksomhed - de ville muligvis bare være tyndere, men fortsat være dårlige i andre vigtige henseender. Det virker højst usandsynligt, at man ved at genskabe hypothalamus' funktioner i patienter vil kunne fikse alle aspekter ved HS.

## Når alt kommer til alt



I modsætning til de fleste HS-patienter, bliver BAC HS-mus overvægtige - men det grundlæggende problem er muligvis det samme

Overordnet set er dette interessant og vigtigt arbejde, der tyder på, at behandling af uregelmæssigheder i hypothalamus kan have gavnlige effekter, der spænder meget bredere end dens lille størrelse indikerer. Forskere arbejder nu på måder til at få hypothalamus til at virke bedre i HS-patienter.

Forskningen minder os også om, at Huntingtons Sygdom påvirker hele hjernen og kroppen - hvilket indikerer, at vi har brug for vidtrækkende behandlinger for at overvinde alle effekter af HS-mutationen.

---

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

---

## Ordliste

**Huntingtin-protein** proteinet, der dannes af HS-genet

**hypothalamus** et lille område i hjernen med vigtig betydning for kontrollen af kroppens hormoner og stofskifte

**metabolisme** processen hvor celler optager næring og omdanner det til energi og byggesten til at bygge og reparere celler med

**insulin** et hormon, der regulerer kroppens brug af sukker og fedt og mange andre aspekter af metabolisme

**hormon** kemiske budbringere, der produceres af kirtler og frigives ud i blodbanen, som påvirker hvordan andre dele af kroppen opfører sig

**leptin** et hormon, der regulerer appetitten

**BAC** en forkortelse for 'kunstigt bakterielt kromosom'

---

© HDBuzz 2011-2018. 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](http://hdbuzz.net)

Dannet 19. januar 2018 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/028>