

## Huntington's chorea og cilier

Huntington's chorea og cilier: huntingtinprotein påvirker små, men vigtige hår på celler, der kaldes cilier



Skrevet af Dr Jeff Carroll

12. oktober 2011

Redigeret af Dr Ed Wild

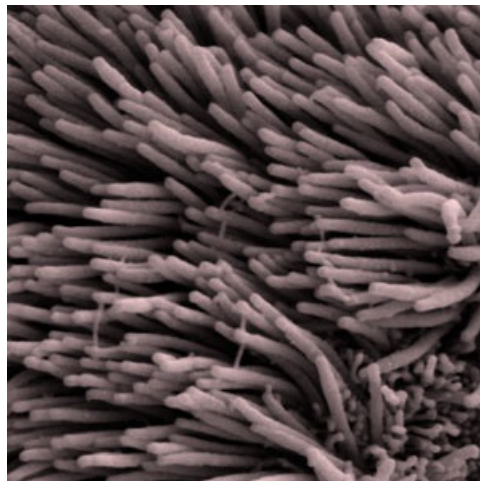
Oversat af Signe Marie Borch Nielsen

Oprindeligt offentliggjort 11. oktober 2011

**E**n bedre forståelse af huntingtin-proteinets normale rolle vil gøre det nemmere at udvikle lægemidler. Overraskende nye resultater fra franske forskere antyder, at huntingtin påvirker mikroskopiske hår-agtige strukturer kaldet 'cilier'. Nu skal vi bare finde ud af, hvad det betyder for patienter.

### Hvad er cilier?

Hvis du ser på en dråbe søvand i et mikroskop, vil du se tusindvis af bittesmå encellede dyr svømme rundt. Disse organismer har brug for at svømme for at komme hen til deres mad og væk fra rovdyr. De er belagt med små, rytmisk viftende hårstrå kaldet **cilier** som driver deres bevægelse rundt i vandet.



*Cilier, her set dækkende celler i halsen*

Nogle menneskeceller har også cilier. For eksempel er luftvejene i vores lunger foret med celler, der har cilier. Ciliernes konstante vinken skubber støv og uønsket snask ud af lungerne.

Ud over disse aktivt vinkende cilier, har stort set alle celler i kroppen et enkelt, ikke-bevægeligt hårstrå. Disse kaldes 'primære cilier'. Vi forstår ikke helt, hvad den primære cilie gør, men de fungerer måske lidt som en antenne for celler, muligvis ved at hjælpe med at videregive oplysninger fra ydersiden til indersiden af cellen.

# Hvad har Huntington's chorea at gøre med cilier?

Dette kan synes som et temmeligt obskurt hjørne af biologien, hvis det ikke var fordi at problemer med de primære cilier er knyttet til flere sygdomme. I de senere år er flere sygdomme blevet grupperet sammen, fordi de muterede gener der forårsager dem, er en del af ciliekomplekset.

Vi ved, at den genetiske mutation der giver Huntington's chorea, gør at huntingtinproteinet bliver skadeligt, og at det er det der i sidste ende forårsager sygdomssymptomerne. Men det ikke-mutante huntingtinprotein bliver også ved med at overraske os.

Vi forstår ikke helt præcis, hvad huntingtin gør, men vi ved, at det er vigtigt. Mus, der er blevet genetisk manipuleret til slet ikke at have noget huntingtin, overlever ikke engang længe nok til at blive født.

At få en bedre forståelse af huntingtinproteinets normale funktion kan måske hjælpe os til at forstå sygdomsprocessen bedre.

Frédéric Saudou fra Institut Curie i Paris har længe været interesseret i huntingtinproteinets normale funktion. Da de undersøgte hvor huntingtinproteinet befandt sig henne i cellen, bemærkede de, at det ofte blev fundet samme sted som den primære cilie. I lyset af den seneste tids interesse for ciliers betydning i sygdomme, besluttede de at dette var værd at følge op på med flere undersøgelser.

## Mangel på huntingtin giver problemer med cilier

Saudous team brugte en teknik kaldet **RNA-interferens** eller **RNAi** til at reducere niveauet af huntingtin i celler fra mus. RNAi er en form for genhæmning, der gør forskerne i stand til at slukke for individuelle gener.

»Mus, hvis ependymalceller ikke har huntingtin, udvikler alvorlige problemer i hjernen. «

De regnede med, at hvis de bare havde fundet huntingtin i cilierne ved en tilfældighed, så ville cilierne ikke have noget imod, at huntingtin blev fjernet. I stedet fandt de, at antallet af celler med cilier faldt dramatisk, når de reducerede huntingtin-niveauet.

Det er et klart tegn på, at en del af huntingtins normale rolle i cellerne er at hjælpe cilier til at dannes.

Men hvad sker der i levende mus, når huntingtin-niveauet bliver reduceret? For at undersøge dette, udviklede Saudous team en mus, der ikke producerede noget huntingtin i en enkelt type celler - nemlig **ependymalceller**.

Vores hjerner indeholder væskefyldte rum kaldet **ventrikler**. De er beklædt med plader af ependymalceller, og det er ependymalceller, der udskiller den væske, der cirkulerer omkring hjernen med beskeder og næringsstoffer. Denne væske kaldes **cerebrospinalvæsken**.

Ependymalceller er af særlig interesse her, fordi de bruger cilier på deres overflade til at hjælpe cerebrospinalvæsken med at cirkulere rundt.

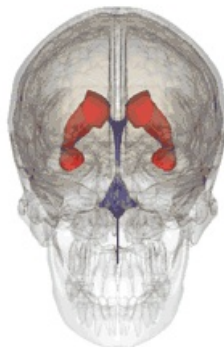
Når Saudous team studerede mus, hvis ependymalceller ikke havde noget huntingtin, fandt de alvorlige problemer i hjernen. Som forudsagt fra arbejdet i cellerne, kunne ependymalcellerne ikke danne ordentlige cilier uden huntingtin. Vigtigere er det, at musene udviklede et alvorligt problem i hjernen kaldet 'hydrocephalus' - altså højt tryk i hovedet på grund af ophobning af væske.

Det står altså dermed klart, at det er vigtigt for hjernens udvikling at have huntingtin til at hjælpe cilierne med at gøre deres arbejde.

## Når huntingtin muteres, opstår der også cilieproblemer

Det er alt sammen meget interessant, men HD-patienter mangler ikke huntingtin - de har muteret huntingtin. Så hvad sker der med cilier, når huntingtin er muteret?

For at undersøge dette, Saudou vendte sig mod celler og mus, der var blevet genetisk modificeret til at have et mutant HD-gen. I celler fra disse mus var cilierne længere end normalt, og der var flere af dem. Det er det modsatte af, hvad der skete, når huntingtin blev reduceret.



*Hjernens ventrikler indeholder væske som cirkuleres af viftende cilier på de ependymale celler som dækker ventrikelvæggene.*

*Foto af: [Life Science Databases](#)*

## Tilbage til patienterne

Når tingene bliver lidt mærkelige i biologi, er det altid en god ide at gå tilbage til patienterne og se, om dine uventede resultater er relevante. Så Saudous team begyndte at se på hjernevævsprøver doneret af HD-familier. Når de så på cilier fra ependymalceller i HD-patienternes hjerner, opdagede de, at de var længere, præcis som de havde set i museceller med det muterede HD-gen.

Hvis det er ependymalcellernes opgave at holde væske i hjernen i bevægelse, hvad sker der så når

cilierne på disse celler er længere, end de bør være?

I et forsøg på at besvare dette spørgsmål, vendte Saudous team tilbage til de mutante HD-mus. De tilføjede små synlige partikler til cerebrospinalvæsken og så dem bevæge sig rundt. Her kunne de se, at strømmen af væsken omkring hjernen i HD-musene blev alvorligt forstyrret, og var langsommere end normalt.

## Interessant, eller vigtigt?

Alt, hvad vi kan lære om Huntington's chorea hjælper med at bringe os tættere på den dag, hvor vi kan behandle det. Selvom dette arbejde er særdeles veludført, er det ikke nødvendigvis indlysende, hvorfor det er relevant for HD-familier.

Hver gang vi kan forbinde forskellige sygdomme med hinanden - for eksempel, Huntington's med andre sygdomme, hvor der er problemer med cilier - kan vi få ny viden og hjælp fra andre forskningsområder. Mange redskaber og lægemidler er blevet udviklet på disse andre områder, som kan hjælpe folk der forsker i og lever med HD.

Fundamental ny indsigt i hvordan huntingtinproteinet virker, er ikke noget der fås hver dag, så det er værd at fejre, når det sker.

---

*Forfatterne har ingen interessekonflikter. [For mere information om vores offentlighedspraksis kig under FAQ...](#)*

---

### ORDLISTE

**Genhæmning** en måde at behandle HS på, hvor der benyttes målrettede molekyler, der fortæller cellerne, at de ikke skal producere det skadelige huntingtinprotein

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

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

---

© 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. juli 2018 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/053>

Noget af teksten på denne side er endnu ikke blevet oversat. Det vises derfor nedenfor på originalsproget. Vi arbejder på at oversætte alt materiale så hurtigt som muligt.