

Melatoninbehandling - en succes i HD-mus



Melatonin forsinket sygdomsdebut og forlænger levetiden for Huntington's chorea-mus - virker det mon også i patienter

Skrevet af Dr Ed Wild den 1. november 2011

Redigeret af Dr Jeff Carroll; Oversat af Signe Marie Borch Nielsen

Oprindelig offentliggjort 31. oktober 2011

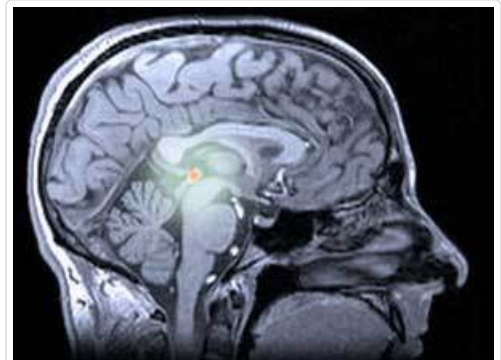
Melatonin, et hormon der produceres af pinealkirtlen i hjernen, er tilgængeligt på pilleform og anvendes til behandling af søvnforstyrrelser. Ny forskning tyder på, at det kan bremse Huntington's chorea i modelmus - store nyheder, men det betyder ikke, at alle bør skynde sig at tage det.

Melatonin og pinealkirtlen

Melatonin er et **hormon** - et signalmolekyle produceret af kroppen og frigivet til blodbanen.

Hos mennesker og andre dyr bliver melatonin produceret af **pinealkirtlen** (også kendt som koglekirtlen), en lidt mystisk struktur dybt inde i hjernen. Pinealkirtlen bliver undertiden omtalt som et 'tredje øje', for i nogle øgler er den placeret på toppen af hovedet, og bruges til at opdage skyggen af flyvende rovdyr.

Lys og mørke er også vigtigt for menneskets pinealkirtel og det melatonin, den producerer. Pinealkirtlen modtager lyssignaler fra øjnene, og frigiver melatonin, når det er mørkt. Melatoninet virker på hjernens søvncentre og gør os døsig. På længere sigt regulerer det daglige fald og den natlige stigning i melatonin vores søvnmønster, så det passer overens med ændringerne i dagslyset.



Pinealkirtlen, som er placeret dybt inde i hjernen, er hovedkilden til hormonet melatonin i mennesker.

Hvordan virker melatonin?

Det korte svar er, at vi ikke rigtigt ved det. Som de fleste hormoner bliver melatonin frigivet, og suser rundt i blodet, indtil det møder et 'receptor'-molekyle på overfladen af en celle. Melatonin har to typer receptorer kaldet **MT1** og **MT2**. Når melatonin binder sig til en receptor, sker der en række kemiske reaktioner inde i cellen, som i sidste ende udløser subtile ændringer i aktiveringen af forskellige gener. Det er nok disse genaktiveringsændringer, der styrer melatonins indvirkninger på søvn.

Mere end søvn

Melatonin bliver dog ved med at overraske forskere. I modsætning til mange hormoner har melatonin potentielt vigtige kemiske egenskaber ud over dets evne til at aktivere MT1 og MT2-receptorer. Det er en **antioxidant**, hvilket betyder, at det kan "opsuge" skadelige kemikalier, der fremstilles, når cellerne frigiver energi fra maden.

På grund af disse egenskaber, er det blevet antydnet, at melatonin kan have virkninger, der rækker langt ud over regulering af søvn - herunder eventuelt gavnlige effekter på ting som hukommelsesfunktion og kræft. Beviserne for disse effekter er dog uklare.

Melatonin som lægemiddel

Melatonin fås i pilleform. I USA og Canada kan det købes i håndkøb, mens det i Europa kun fås på recept. Man tager det ved sengetid for at hjælpe en med at sove, og er meget populært blandt skifteholdsarbejdere og forretningsrejsende.

Mængden af melatonin der produceres af pinealkirtlen falder langsomt, efterhånden som vi ældes, så i nogle lande er melatonin kun godkendt til brug af ældre.

Ikke alle melatoninpiller er ens. Doserne varierer ganske lidt, og nogle er "depottabletter", hvilket betyder, at melatonin frigives gradvist i stedet for hurtigt. Sådanne melatonin-tabletter har altså en langvarig frigivelse, og når de tages ved sengetid, efterligner de det naturlige melatoninmønster bedre.

Melatonin inden for Huntington's chorea

Nogle mennesker med Huntington's chorea tager allerede melatonin, og midlets popularitet er stigende blandt HD-læger. Søvnproblemer, især et forstyrret søvnmønster, er almindelige i HD. Undersøgelser har vist, at HD-patienter producerer mindre melatonin om natten end folk på samme alder, der ikke har HD. Dette kan være en af grundene til, at folk med HD kan have problemer med at sove, der nogle gange kan blive afhjulpnet ved at tage melatonin om aftenen.

Sygdomsmodificerende og symptomatisk behandling

'Sygdomsmodifikation' er den hellige gral for Huntington's chorea-forskere. Et sygdomsmodificerende lægemiddel reducerer de skader, som den genetiske mutation i HD forårsager på celler, og forhindrer eller hæmmer på den måde symptomer.

På nuværende tidspunkt bruges melatonin som 'symptomatisk' behandling - altså et middel, der forbedrer symptomer såsom forstyrret søvn, uden forventning om at det vil forhindre HD i gradvist at forværres.

Der er masser af symptomatisk behandling for forskellige aspekter af HD, som kan gøre en enorm forskel for mennesker med sygdommen. Effektive symptomatiske behandlinger er bedre end ingenting - men hvad vi virkelig



Melatoninbehandlede mus opretholdt deres bevægelseskontrol adskillige uger længere, og overlevede 20 % længere

ønsker, er sygdomsmodificerende behandlinger. Hvis vi er rigtig heldige, kan nogle sygdomsmodificerende behandlinger vise sig også at være gode til symptomkontrol.



Kan melatonin være sygdomsmodificerende?

I 2008 overvejede en gruppe forskere under ledelse af Dr. Robert Friedlander fra University of Pittsburgh, USA, om nogen af de lægemidler, der allerede var på markedet, kunne være i stand til at beskytte neuroner mod skader. De testede over tusind stoffer, og melatonin var et af kun to midler, der syntes at virke.

Vores celler har mekanismer til håndtering af skadelige situationer. Først og fremmest har de forskellige typer 'stressrespons', der kan beskytte dem mod farer som overdreven varme. Når tingene bliver rigtig barske, og en celle bliver beskadiget så slemt, at den ikke kan repareres, kan den ofre sig selv på en kontrolleret måde, så skaderne på de nærliggende celler undgås. Forskere kalder denne ædle handling 'programmeret celledød' eller 'apoptose'.

I deres artikel fra 2008 gav Friedlanders gruppe melatonin til celler med HD-mutationen, der blev dyrket i laboratoriet. Cellerne levede længere, og udviste færre kemiske tegn på programmeret celledød. Det var en tidlig antydning af, at der kunne være en mulig sygdomsmodificerende effekt af melatonin i HD.

Hvad er så de nyeste udviklinger i sagen?

Siden 2008 har Friedlander forsøgt at regne ud, hvordan melatonin beskytter celler med HD-mutationen. En ny publikation i The Journal of Neuroscience beskriver de fremskridt, der er blevet gjort.

Gennem flere forskellige eksperimenter viste Friedlanders gruppe, at melatoninbehandling gav en række forskellige effekter i celler dyrket i laboratoriet. Melatoninbehandlede celler havde mindre aktive systemer relateret til programmeret celledød, mere stabil elektrisk aktivitet og mere effektiv fjernelse af celleaffald. Enhver af disse effekter kan være nyttige.

Friedlander spekulerede på, om disse effekter var resultatet af binding af melatonin til MT1 eller MT2-receptorerne - eller om de kunne være direkte kemiske virkninger på grund af de antioxidant-egenskaber, melatonin også har.

Når cellerne blev instrueret til ikke at producere MT1-receptoren, forsvandt melatonins beskyttende virkning. Det tyder på, at det vigtige trin i processen er bindingen af melatonin til MT1. At komme af med MT2-receptoren ændrer ikke effekten af melatonin, hvilket bekræfter, at MT1 er den vigtigste receptor.

Interessant nok fandt Friedlander ud af, at celler med HD-mutationen faktisk havde færre MT1-receptorer på deres overflade, især når de var stressede. Det kunne gøre det sværere for celler at modtage den beskyttende virkning af melatonin, når de egentlig har mest brug for det. Heldigvis er en af virkningerne af melatoninbehandling, at antallet af MT1-receptorer bliver genoprettet.

Melatoninbehandling i HD-mus

Det næste skridt var at teste melatonin i en HD-dyremodel. Friedlander valgte en HD-musemodel kaldet R6/2. R6/2-mus bliver syge tidligt, så de er nyttige til at teste medicin hurtigt. De dør normalt indenfor 6 måneder efter fødslen, hvorimod en normal mus kan leve flere år.

Fra en ung alder blev halvdelen af musene injiceret dagligt med melatonin, mens den anden halvdel fik injektioner med placebo. De mus, der fik melatonin, opretholdt deres bevægelseskontrol flere uger længere, deres hjerner svandt mindre ind, og de overlevede meget længere - omkring 20% længere, faktisk. Og flere kemiske markører for celledød blev reduceret i de melatonin-behandlede mus.

Melatoninbehandling rettede ikke op på alle HD-mutationens skadevirkninger - musene tabte sig stadig i vægt, døde tidligt, og akkumulerede fortsat klumper af mutant huntingtinprotein i deres neuroner.

Hvad med mennesker?

Friedlanders gruppe afsluttede deres arbejde med at kigge på melatonin-signalsystemet i hjerner doneret af HD-patienter efter de døde - en kostbar gave til HD-fællesskabet.

De fandt reducerede niveauer af MT1-receptoren - ligesom de havde set i cellerne med HD-mutationen. Dette beviser ikke, at melatonin ville være effektivt i mennesker, men antyder at de ændringer, der ses i cellerne, i hvert fald har ligheder med det, der sker i den menneskelige hjerne.

Skal jeg tage melatonin?

Friedlanders gruppe har, gennem omhyggelig forskning, sammensat en solid samling argumenter for, at melatonin har gavnlige virkninger i celler med Huntington's chorea-mutationen. Og en 20% stigning i levetiden sammen med en forsinkelse af symptomer i en HD-mus er opmuntrende resultater.

Det er stadig dog stadig tidligt i forløbet for melatonins rolle som et eventuelt sygdomsmodificerende lægemiddel. Det ville være forhastet at konkludere, at personer med HD bør tage melatonin for at forhindre eller bremse sygdommen.

Melatonin er ikke det første lægemiddel, der har vist sig at virke i R6/2-mus - faktisk har dusinvis af stoffer gjort det før. Men indtil videre har hvert og et af disse undladt at vise samme virkning, når de blev testet i humane patienter. R6/2-musen er bare meget nemmere at behandle end menneskelige patienter.



Melatonin er vigtigt for at regulere vores 24-timers cyklus mellem at sove og være vågen - som ofte er forstyrret i HD.

Forsøg på mennesker er dyre at udføre ordentligt, og hvert af dem indebærer risici for deltagerne. Af denne grund føler mange HD-forskere, at medicin skal testes på flere forskellige dyremodeller, så de bedste midler kan udvælges til at gå videre i forsøg med mennesker.

Selvfølgelig har melatonin den fordel, at det er godkendt til brug i mennesker, hvilket indebærer, at det allerede har været igennem vigtige sikkerhedsforsøg. Dette betyder dog ikke, at der er garanti for, at det er sikkert eller effektivt til at bremse udviklingen af HD.

Et andet stof, der fungerede godt i HD-mus - minocyklin - har for nylig vist sig at være ineffektivt i HD-patienter. Det viste sig desværre, at minocyklin faktisk gjorde tingene værre, da det blev afprøvet i motorneuronygdommen ALS. Det er på grund af den slags uventede resultater, at det er så vigtigt at teste lægemidler korrekt i kontrollerede forsøg.

Så der er brug for, at melatonins virkning bliver undersøgt yderligere i dyr, og et klinisk studie med patienter kan være det næste skridt.

I mellemtiden er melatonin allerede i brug som en behandling for søvnsymptomer i Huntington's chorea. Der er flere sovemidler at vælge imellem, og melatonins virkninger i HD-mus kan være en faktor, der bør overvejes, når man skal beslutte, hvilket middel man vil prøve.

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

Ordliste

koglekirtlen en kirtel i hjernen, der producerer hormonet melatonin

Antioxidant en kemisk forbindelse, der kan fjerne skadelige kemiske forbindelser, der produceres, når cellerne frigiver energi fra mad

Melatonin et hormon, der er vigtigt i regulering af søvnen og som produceres af koglekirtlen

Receptor et molekyle på overfladen af en celle, som signaleringsmolekyler kan binde til

Placebo placebo er et snyde-lægemiddel, der ikke indeholder nogen aktive stoffer. Placebo-effekten er en psykologisk effekt, der får folk til at have det bedre, selvom de tager en pille, der ikke virker.

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

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

Effekt et mål for om en behandling virker eller ej

R6/2 en musemodel af Huntingtons sygdom. R6/2-mus er blevet genetisk ændrede med et unormalt gen, der gør, at de producerer en skadelig del af det mutante huntingtinprotein

