

Nye eksperimenter viser SIRT1's roller i HS - eller gør det?



Flere laboratoriers arbejde antyder at aktivering af SIRT1-protein kan hjælpe mod HS, men dataene er stadig forvirren

Skrevet af Dr Jeff Carroll den 21. januar 2012

Redigeret af Dr Ed Wild; Oversat af Signe Marie Borch Nielsen

Oprindelig offentliggjort 12. januar 2012

Biologer er meget glade for et protein kaldet SIRT1 - aktivering af det lader til at forlænge livet. Kunne aktivering af dette bemærkelsesværdige protein hjælpe i HS? Nye eksperimenter antyder, at SIRT-1-aktivering kan være et godt mål for HS-behandling - men andre forskere mener det modsatte.

SIRT1, levetid og kontroverser

For tiden er et af de mest populære områder indenfor biologien videnskaben om "levetidslængelse". Det er en ejendommelig fortælling, og fremhæver det faktum, at forskere, der formodes at være helt objektive, lige så nemt kan komme til at lade sig rive med af begejstring som alle andre.

I årtier har forskere vidst, at det at reducere mængden af kalorier, som et dyr indtager, forlænger dets levetid - til tider dramatisk. I 1990'erne, identificerede forskerne en række gener, der ligger til grund for denne livsforlængelses-effekt.

Et af disse såkaldte "lang levetids-gener" er kendt som **SIRT1**. At have ekstra kopier af SIRT1 forlænger levetiden for gær og orme betydeligt. Hvad der er endnu mere spændende, er, at David Sinclair fra Massachusetts Institute of Technology har opdaget molekyler, der aktiverer SIRT1, herunder et der kaldes resveratrol. Resveratrol er velkendt som et stof fra rødvin, der aktiverer SIRT1, hvilket potentielt forlænger levetiden.

Efter alt begejstringen i starten, blev SIRT1-historien mere kompliceret. Andre forskere har rapporteret, at det **ikke** giver en øget livslængde at tilføje ekstra eksemplarer af SIRT1, som tidligere vist. Medicinalfirmaet GlaxoSmithKline betalte en virksomhed 720 millioner dollar for at udvikle lægemidler, der aktiverer SIRT1. Men efter købet begyndte der at blive offentliggjort data, som sætter spørgsmålstegn ved sådanne stoffers brugbarhed.



I et stykke tid troede nogle forskere at SIRT1 kunne være ungdommens kilde...nu ved vi at tingene ikke er helt så enkle.

De potentielle effekter af SIRT1 er meget spændende, men de modstridende meldinger indenfor området nødvendiggør en forsigtig tilgang.

SIRT1 og Huntington's sygdom (HS)

Eftersom det er blevet foreslået, at aktivering af SIRT1 kan hjælpe mod aldring og aldersrelaterede sygdomme som diabetes og hjertesygdomme, spekulerede forskerne på, om det også kunne hjælpe mod HS.

I tidlige eksperimenter gav forskerne ekstra kopier af SIRT1 til orme og fluer, der bar det mutante huntingtin-gen. Ligesom mennesker med HS mister disse dyr hjerneceller takket være det mutante gen.

Resultaterne var modstridende - mere SIRT1 beskyttede hjerneceller i orme, men der sås ingen virkning i fluer behandlet på en lignende måde.

Selvom orme og fluer er nyttige til at modellere visse aspekter af celletab inden for Huntington's sygdom, så er de meget forskellige fra mennesker. Forskere er afhængige af pattedyr såsom mus og rotter, da disse udgør mere præcise modeller af HS.

Da SIRT1 vakte så meget begejstring, begyndte en række forskningsgrupper at arbejde sammen om at ændre niveauet af SIRT1 i 3 forskellige musemodeller for Huntington's sygdom. Resultatet af alt dette arbejde er netop blevet offentliggjort i to artikler i tidsskriftet Nature Medicine.

SIRT1 i HS-musemodeller

Grupper ledet af Wenzhen Duan på Johns Hopkins University i Baltimore gav ekstra SIRT1-gener til HS-mus. De brugte to forskellige musemodeller for at være ekstra forsigtige - hvis man undersøger noget på flere måder, kan man være mere sikker på, at de observerede virkninger er reelle.

De fandt, at ekstra SIRT1 delvist forhindrede hjernecelletab og klodsethed i mus. Virkningerne var ikke fuldstændige - musene ikke var "helbredt" for HS, men de viste klare forbedringer. Overraskende nok gjorde ekstra SIRT1 dog ikke musenes levetid længere - musene døde stadig tidligt på grund af HS, selv når de havde mere SIRT1.

En anden gruppe af forskere, ledet af Dimitri Krainc på Massachusetts General Hospital i Boston, undersøgte også effekten af ekstra SIRT1 i endnu en musemodel. De udførte forsøg der lignede Duan-gruppens, hvor mus får ekstra SIRT1. De gik lidt videre, og undersøgte hvad der sker med HS-mus, når man fjerner noget SIRT1.



De potentielle effekter af SIRT1 er meget spændende, men de modstridende meldinger indenfor området nødvendiggør en forsigtig tilgang



Kraincs resultater med ekstra SIRT1 er lidt anderledes end Duan-gruppens, der arbejder i forskellige musemodeller. Kraincs team fandt, at de ved at udtrykke ekstra SIRT1, **ikke** forbedrede musenes klodsethed, men det **kunne** få dem til at leve længere. Dette er det modsatte af Duans resultater, som viser, at musene havde forbedrede symptomer, men ikke en forbedret levetid. Men i begge tilfælde reddede ekstra SIRT1 hjerneceller fra at dø i HS-musene.

I hjernen hos HS-patienter og mus har man observeret klumper af huntingtinprotein, der kaldes 'aggregater'. Duan-gruppen kunne ikke se nogen effekt af ekstra SIRT1 på antallet af disse aggregater, mens Krainc-gruppen så et **mindre** antal i deres eksperimenter.

Krainc-gruppen forsøgte derefter at fjerne noget SIRT1 fra deres mus. Disse mus så noget værre ud end normale HS-mus. Det er ret forudsigeligt, når man tænker på, at SIRT1 er med til at forsvare hjerneceller i HS. Men disse resultater er stadig lidt forvirrende, for det var også skidt for normale mus, så SIRT1 blev fjernet.

For at opsummere - begge grupper så positive virkninger af SIRT1 i HS-mus, men fordelene er ikke ens fra model til model.

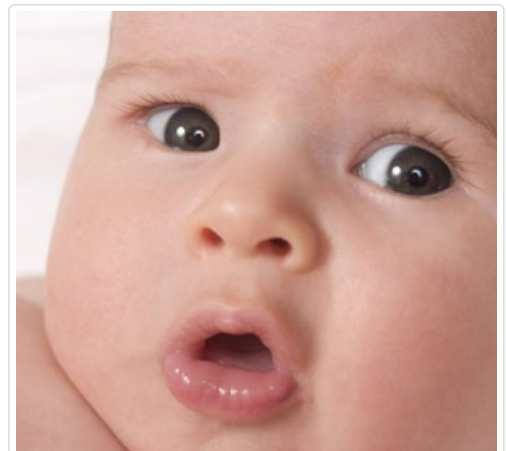
Burde vi faktisk hæmme SIRT1?

I betragtning af alt dette, virker det som om, at aktivering af SIRT1 kan være en nyttig tilgang til behandling af HS. Men før du begynder at drikke rødvin i store mængder, bør du tage Siena Biotech's arbejde i betragtning.

Siena er en bioteknologisk virksomhed i Italien der interesserer sig for at udvikle lægemidler mod Huntington's sygdom. Et igangværende europæisk studie kaldet PADDINGTON tester et lægemiddel designet til at **ned sætte** effekten af SIRT1, snarere end at øge den.

Baseret på deres egne eksperimenter, herunder arbejde i HS-mus, mener forskere ved Siena, at en reduktion af SIRT1-aktiviteten kan hjælpe celler med at fjerne det mutante huntingtinprotein, der forårsager HS. Duans gruppe antyder i deres SIRT1 muse-studie, at dette ikke sker - at give musene mere SIRT1 fører ikke til lavere niveauer af mutant huntingtin.

Det er svært at se, hvordan Siena Biotech og Duans gruppe begge kan have ret i, hvordan hæmning af SIRT1 påvirker niveauet af mutant huntingtin. Umiddelbart ser det ud til, at enten reducerer det niveauet, som Siena antyder, eller også gør det ikke, som Duans gruppe foreslår. En mulig forklaring på konflikten er, at et lægemiddel, der er rettet mod et bestemt mål, i modsætning til at tilføje eller fjerne kopier af gener, ofte rammer flere andre, eller at et lægemiddel kan hæmme nogle former af et protein, men ikke andre.



Forvirret? Fair nok - men at udrede modstridende resultater som disse med velovervejede diskussion og omhyggeligt planlagte eksperimenter er en vigtig måde hvorpå videnskaben bevæger sig fremad.

Konklusioner

Hvis alt dette lyder en smule forvirrende - så er det fordi, at det er forvirrende. Mennesker, der arbejder med musemodeller ved, at resultaterne til tider er forvirrende, fordi vi ikke helt forstår, hvordan hjernen fungerer. Hvis vi gjorde det, ville vi ikke have så mange uhelbredelige hjernesygdomme.

Men det er stadig tidligt i forløbet for SIRT1 og Huntington's sygdom, og i banebrydende videnskab er det ret almindeligt at se tilsyneladende modstridende resultater offentliggjort af forskellige grupper. At offentliggøre og sammenligne resultater, og forsøge at finde ud af, hvorfor resultaterne er forskellige, og derefter foretage yderligere eksperimenter, er en vigtig måde, hvorpå videnskab løser den slags mysterier.

Alt i alt har brug for virkningen af SIRT1 aktivering beskrevet af disse grupper, der skal undersøges yderligere. De foreløbige resultater af det europæiske studie vil også blive interessant læsning.

Hvis medicin der aktiverer SIRT1 kan udvikles, skal disse lægemidler testes i HS-dyr for at se, om de positive virkninger kan eftergøres. Først derefter bør man overveje forsøg i mennesker for at teste denne spændende, men kontroversielle idé.

Dr. Wild, som redigerede denne artikel, arbejder ved UCL, som er et af flere steder hvor PADDINGTON-studiet udføres. Dr. Wild er ikke direkte involveret i studiet. For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...

Ordliste

Effekt et mål for om en behandling virker eller ej

© HDBuzz 2011-2017. 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 2. juli 2017 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/068>