

Specielle 'hjernefedt'-injektioner hjælper HS-mus

At injicere HS-musehjerner direkte med en god slags fedt kaldet gangliosid GM1 giver stor effekt



Skrevet af [Dr Jeff Carroll](#)

18. februar 2012

Redigeret af [Dr Ed Wild](#)

Oversat af [Signe Marie Borch Nielsen](#)

Oprindeligt offentliggjort 14. februar 2012

Menneskets hjerne indeholder mange forskellige typer fedt. Mængden af nogle af disse fedtede molekyler er reduceret i HD, og en ny undersøgelse viser, at erstatning af en særlig type, der kaldes gangliosid GM1 fører til dramatiske forbedringer af adfærden i HS-mus.

Fedtmolekyler og hjernen

'Fedt' er et bredt anvendt ord med et dårligt ry. Men udtrykket beskriver grundlæggende enhver fedtet substans i celler og kroppen. Fedtets biologi er faktisk ganske kompliceret - der findes mange forskellige typer af fedt, der har specielle roller, især i hjernen.



Fedt - det er ikke kun dårlige nyheder! Gangliosid-fedtmolekyler er en type fedt, som er god for hjernen

Hjernen er stærkt afhængig af fedt for at kunne fungere normalt. Ligesom elektriske ledninger, er hjernens forbindelser belagt med "isolation", der hjælper signaler med at bevæge sig over lange afstande uden at gå tabt. Isolationen, der omgiver disse forbindelser i hjernen, er lavet af fedt - så fedt er altså afgørende for normal hjernefunktion, og dermed langt fra en dårlig ting.

Gangliosider i HS

I 2010 viste en gruppe ledet af Simonetta Sipione på University of Alberta, at mængden af en interessant type fedt kaldet **gangliosid GM1** var reduceret i HS-patienters celler og hjerne.

“Gangliosider” er en særlig slags fedt, som udover at isolere vore hjerners ledningsnet, også selv fungerer som vigtige signaler. Vi ved, at gangliosider er vigtige, fordi en særlig gruppe frygtelige børnesygdomme skyldes genetiske mutationer, der påvirker kroppens normale håndtering af dem.

Hjerneproblemer er et fælles træk ved sygdomme forårsaget af mutationer, der påvirker gangliosiderne, hvilket tyder på, at uanset hvilke roller gangliosiderne spiller, så er de utroligt vigtige for hjernens funktion. Da Sipione og hendes kolleger observerede reduktioner i gangliosid GM1, stod de tilbage med ét spørgsmål - kunne supplering af disse vigtige fedtstoffer hjælpe mod HS?

GM1-supplering

For at løse dette spørgsmål, anvendte Sipione og hendes team mus der bærer en mutant kopi af det humane HS-gen. Disse mus udvikler symptomer, især bevægelsesproblemer, der svarer til symptomer hos HS-patienter. Ligesom HS-patienter har disse mus også reducerede niveauer af gangliosid GM1.

Den enklest mulige måde at erstatte noget, der mangler, er bare at injicere det, og det er netop, hvad denne gruppe forskere gjorde. For at fokusere på gangliosidernes rolle i hjernen, brugte Sipione-gruppen små pumper til at levere GM1 direkte ind i hjernen på mus i 4 uger. De var i stand til at måle indholdet af GM1 i hjernen, og fastslå, at denne fremgangsmåde var vellykket - niveauet af GM1 steg til det normale efter infusionen.

Musene fik det bedre

Virkede suppleringsterapien så? Ja - og overraskende godt, at dømme efter de observerede forbedringer af musenes adfærd. Musene blev injiceret med GM1, da de var 5 måneder gamle - selvom det er ungt for et menneske, svarer det for en mus til ca. at være midaldrende. På dette tidspunkt havde musene allerede problemer med koordinationsevnen, og infusion af GM1 førte til en samlet forbedring af disse problemer. Holdet brugte flere forskellige prøver for at forstå, hvordan musenes adfærd blev forbedret, og de behandlede mus bestod alle tests med udmærkelse.

Det er virkelig spændende, at mange behandlinger i HS-musemodeller påbegyndes i en tidlig alder, før eventuelle symptomer begynder. Det ville være meget sværere at gøre for mennesker, fordi etiske og sikkerhedsmæssige bekymringer gør det meget vanskeligt at forestille sig, at behandle HS-mutationsbærere fra fødslen. Behandling af dyr efter de allerede har symptomer på sygdommen, er langt mere relevant, for at forstå hvad der kan ske, hvis vi prøvede det i mennesker, men overraskende nok køres de fleste dyreforsøg ikke helt på denne måde.



Mus behandlet med GM1 viste bedre koordinationsevne når de blev testet på et 'rotarod'-apparat

Hvordan virkede det?

Fordi vi ikke helt forstår alle de opgaver, som gangliosider udfører i hjernen, er det svært at sige præcist, hvorfor GM1-injektioner var så gavnlige. Men Sipione og hendes hold var nysgerrige efter at vide, om der var nogen ændringer i processer, som vi forstår, der kunne forklare de observerede fordele.

Huntingtinproteinet, som er muteret i HS-patienter, bliver modificeret i celler efter det er fremstillet. En af de måder proteinet bliver modificeret på, er mærkning med små kemiske mærkater, der kan ændre hvor proteinet transporteres hen i cellen, samt andre, mindre godt forståede virkninger.

For at hjælpe med at forstå GM1-resultaterne, vendte Sipione sig til Ray Truant fra McMaster-universitetet, som er ekspert i disse typer af modificering af huntingtinproteinet. De to hold så på to konkrete "positioner" i huntingtinproteinet kaldet S13 og S16. Vi ved, at det mutante huntingtinprotein bliver meget mindre giftigt, når der tilføjes "fosfat"-mærkater på disse steder.

I overensstemmelse med ideen om, at mere fosforylering på disse to steder er en god nyhed, fandt Sipiones gruppe mere fosforylering i mus behandlet med GM1. Dette giver nogle fingerpeg til forskere, der kan bruges i arbejdet med at forstå den mekanisme, som GM1 bruger til at beskytte celler.

Potentiale i mennesker

Sipione-gruppens resultater er meget spændende, men kunne det føre til forsøg med mennesker? Generelt er det meget vanskeligt at forudsige, hvor godt den slags undersøgelser vil blive 'oversat' fra dyr til mennesker, men i dette tilfælde er der nogle gode tegn.

For det første er GM1 blevet brugt på mennesker i kliniske forsøg med gode sikkerhedsforhold. Noget så simpelt som sikkerhed er en stor forhindring for mange lægemidler. Endvidere har man faktisk indført GM1 direkte i hjernen på en lille prøvegruppe på 5 Alzheimers-patienter igennem 1 år uden større bivirkninger. Denne type hjernelevering er besværligt, så det er gode nyheder, at GM1 synes at være veltolereret efter denne form for direkte infusion.

Det er meget tidligt i forløbet for GM1 som terapi for HS - der er stadig mange udfordringer tilbage hvis den skal testes i humane patienter. Men graden af forbedring af musene er slående, og vi bør se frem til fremtidige undersøgelser af GM1s potentielle rolle som behandling for HS.

Dr. Ray Truant, som er nævnt i artiklen, er ekstern videnskabelig rådgiver for HDBuzz. Dr. Truant havde ingen indflydelse på skrivning eller redigering af denne artikel. [For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...](#)

ORDLISTE

Terapi behandlinger

© 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

Dannet 19. juli 2018 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/072>

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.