

Stamcelle-neuroner danner de rigtige forbindelser



Erstatning af neuroner med stamceller hos mus virker meget bedre end forventet

Skrevet af Carly Desmond den 26. april 2012

Redigeret af Dr Jeff Carroll; Oversat af Cecilie Bornakke

Oprindelig offentliggjort 13. april 2012

Ny forskning tyder på, at neuroner, der dannes fra stamceller er bedre til at erstatte voksne neuroner end forventet - i hvert fald i mus, der har fået hjernen beskadiget med et giftstof. Hvor sandsynligt er det, at dette kan hjælpe HS-patienter - er celleerstatning mulig i en mere kronisk tilstand?

HS og tabet af hjerneceller

Huntingtons Sygdom (HS) skyldes **neurodegeneration** eller tab af hjerneceller, også kaldet neuroner. I tidlige stadier af HS sker celletabet primært i den del af hjernen, der hedder **striatum**. I striatum er det særligt neuroner ved navn "middelstore spiny neuroner", som er udsat for degeneration. Disse neuroner udgør 96% af striatum, så at miste dem er ikke godt for denne del af hjernen.

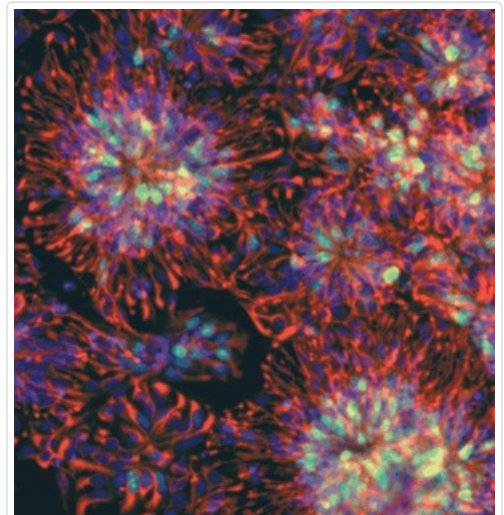
Symptomerne på Huntingtons Sygdom afspejler det særlige mønster af celletab. Striatum hjælper med at kontrollere kroppens bevægelser og følelser, samt at udføre kognitive opgaver, såsom indlæring, multi-tasking og problemløsning. Disse er alle områder, som patienter rapporterer er påvirkede ved Huntingtons Sygdom.

Problemet med neurodegenerative sygdomme som HS er, at hvis sårbare neuroner, som de mellemstore spiny neuroner først er gået tabt, så vokser de ikke ud igen. Så vidt vi ved er de væk, når de er væk.

Hjernen kan klare tab

TRACK-HD-projektet der blev ledet af Professor Sarah Tabrizi anvendte MRI-scanninger, der afslørede et anseligt tab af hjernevæv tidligt i sygdomsforløbet. Denne udvikling med neurontab ses allerede før patienterne rapporterer symptomer.

På en måde er det dårligt nyt - hjernen hos personer, der er bærere af HS-mutationen skrumper allerede før de oplever symptomer som vi kalder "HS". Men en anden måde at se det på er meget forhåbningsfuld - på trods af det faktum, at de fleste neuroner ikke kan regenereres, så



Menneskelige embryonale stamceller vokser i en dyrkningsskål
Foto af: PNAS

kan hjernen alligevel udvise bemærkelsesværdig fleksibilitet ved at kompensere og opretholde normal funktion.

Da degeneration af de mellemstore spiny neuroner i striatum forårsager symptomerne på Huntingtons Sygdom, vil én behandlingsmetode være at erstatte de mistede neuroner.

Udskiftning af celler ved hjernesygdomme

Selvom dette kan lyde lidt som science fiction, så kan det måske være mere realistisk end man engang troede. I behandling af Parkinsons Sygdom har denne metode allerede været anvendt med moderat succes.

Parkinsons Sygdom er forårsaget af degeneration af et lillebitte, men vigtigt sæt neuroner, som producerer et kemisk stof i hjernen ved navn "dopamin". Tab af disse celler medfører rysten, stivhed og dårlig koordinering.

I kliniske forsøg er celler fra fostervæv blevet transplanteret ind i hjernen på patienter med Parkinsons Sygdom, hvilket - i nogle tilfælde - resulterede i markante forbedringer af deres bevægelsesforstyrrelser og generelle helbred.

I sammenligning med Huntingtons Sygdom er det dog relativt let at behandle Parkinsons Sygdom ved celleudskiftnings-behandling. Idet tab af dopamin i hjerner med Parkinsons Sygdom forårsager symptomerne, skal man bare erstatte dopaminkilden, for at behandle sygdommen. For at opnå en gavnlig effekt er det kun vigtigt, at de transplanterede celler kan vokse og frigive dopamin.

Desværre gælder dette ikke for Huntingtons Sygdom. De mellemstore spiny neuroner i striatum har mange komplicerede forbindelser med andre neuroner i hjernen. De mellemstore spiny neuroner skal både modtage og videregive information fra disse andre regioner.

Ikke overraskende kan denne proces blive meget kompliceret, da dannelsen af forbindelser mellem neuroner starter under vores udvikling i livmoderen og fortsætter hele livet. Disse forbindelser dannes og gendannes som følge af genetik og oplevelser.

Så man kan nok ikke forvente, at udskiftning af mellemstore spiny neuroner vil fjerne de ødelæggende følger af Huntingtons Sygdom, da det er usandsynligt, at nyindsatte celler vil være i stand til at gendanne de nøjagtige forbindelser med andre celler i hjernen.



... men i forhold til Huntingtons Sygdom er det dog relativt let at behandle Parkinsons Sygdom ved celleudskiftnings-behandling



Proof of concept i en musehjerne

For nyligt ønskede et team fra University of Wisconsin ledet af Su-Chun Zhang at teste denne celleudskiftnings-idé. Derfor indsprøjtede de erstatningsceller i mus med beskadiget striatum. De fandt, at de transplanterede celler er i stand til at danne nye forbindelser i en voksen musehjerne

og hvad der var endnu mere vigtigt var, at disse forbindelser kan forbedre bevægelsesforstyrrelserne i musemodellen.

De celler, der blev transplanteret ind i musehjerne blev dannet ud fra menneskelige embryonale stamceller. De menneskelige embryonale stamceller stammer fra embryoner (fostre), der er i de tidligste udviklingsstadier og som kasseres efter kunstig befrugtning. Disse celler kan udvikles til enhver celletype i den menneskelige krop, herunder også neuroner og andre hjerneceller.

Fordelen ved at benytte embryonale stamceller i stedet for neuroner fra fostervæv er, at stamceller kontinuerligt kan regenerere, hvilket giver en mere ensartet kilde til væv.

Sonic hedgehog: Hemmeligheden ved spiny neuroner?

Det der adskiller en celletype fra en anden, er hvilke proteiner de producerer, da dette tillader cellerne at antage forskellige former og funktioner.

For eksempel har et neuron, der overfører impulser som giver os mulighed for at tænke og bevæge os, en meget anden rolle i kroppen end celler, der beklæder vores tarme og optager næringsstoffer. For at danne en neuron fra en stamcelle, gør proteiner, der kaldes **transkriptionsfaktorer** gradvist stamcellen mere specialiseret. Transkriptionsfaktorer virker ved at tænde for nogle gener og slukke for andre.

Zhangs hold behandlede de menneskelige embryonale stamceller med enten en transkriptionsfaktor, der hedder "sonic hedgehog" eller et kemikalie, der efterligner denne effekt og som aktiverer cellerne til at omdanne sig til neuroner. Disse menneskeskabte neuroner lignede modne mellemstore spiny neuroner - de specifikke celler som mistes tidligt ved Huntingtons Sygdom.

Erstatning af neuroner i musehjerne

Før i tiden, hvor man ikke forstod den genetiske baggrund for Huntingtons Sygdom, efterlignede forskere sygdommen i mus ved at behandle dem med et neurotoksin kaldet quinolinsyre.

Behandling med quinolinsyre forårsager ikke HS, men det får de mellemstore spiny neuroner i striatum til at dø, ligesom ved HS.

I dag er musemodeller meget mere avancerede - de har CAG-repeats-mutationer i muse-huntingtin-genet eller har en ekstra kopi af det mutante huntingtin-gen.

I deres seneste arbejde, brugte Zhangs gruppe quinolinsyre til at efterligne celletabet ved Huntingtons Sygdom. Derefter erstattedes de tabte celler ved at indsprøjte mellemstore spiny neuron-lignende celler, der var dannet fra menneskelige embryonale stamceller.



Pigge overalt ... En transskriptionsfaktor ved navn "Sonic Hedgehog" (hedgehog =

De opdagede med glæde, at ikke alene voksede de nydannede neuroner ind i hjernen på musene, de dannede også de korrekte forbindelser med det omgivende væv. Da

pindsvin) fik stamceller til at udvikle sig til mellemstore spiny neuroner

Håb og begrænsninger

Dette arbejde er håbefuldt, da det tyder på, at transplanterede neuroner har større evne til at danne funktionelle forbindelser end tidligere forudset. Det betyder, at celle-baseret behandling for Huntingtons Sygdom kunne blive en reel mulighed i fremtiden.

Imidlertid skal man være opmærksom på, at denne undersøgelse anvender en quinolinsyre-behandlet musemodel, hvor de andre upåvirkede neuroner er sunde. Sådan er det ikke med en virkelig HS-påvirket hjerne. Dannelsen af sunde forbindelser kan være mere vanskelig hos HS-patienter.

Desuden modtog musene i dette studie strålebehandling, for at deaktivere immunsystemet, således at de ikke afstødte det transplanterede væv. Selvom hjernen almindeligvis er beskyttet af vores immunsystem, er der stadig en risiko for afstødning af det transplanterede væv efter operationen. Hvis dette blev forsøgt på menneskelige patienter, ville de sandsynligvis være nødt til at tage medicin for at undertrykke immunsystemet, og de ville derfor komme i risiko for at udvikle alvorlige infektioner.

Med cellebaseret terapi, særligt når der anvendes væv fra embryonale stamceller, er der også risiko for ukontrolleret cellevækst - hvilket kunne resultere i kræft. Der er reelle spørgsmål om, hvordan vi stopper de transplanterede celler fra at vokse, når de er færdige med at erstatte de døde celler.

Det er klart, at celle-erstatnings-behandling skal forbedres yderligere, før nogen kliniske forsøg kan finde sted. Men dette nye arbejde tyder på at neuroner kan være mere fleksible end tidligere antaget.

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

Ordliste

Parkinsons Sygdom en neurodegenerativ sygdom, der ligesom HS, involverer problemer med koordinering af bevægelse

Stamceller celler, der kan dele sig og blive til andre typer celler

Neuron Hjernecelle, der opbevarer og videresender information.

Terapi behandlinger

Effekt et mål for om en behandling virker eller ej

© 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. januar 2018 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/080>