

Spændende opdagelse i blodceller fra patienter med Huntingtons Sygdom



Mængden af huntingtinprotein kan måles direkte i blodet - kan det være nyttigt ved genhæmningsstudier?

Skrevet af Dr Jeff Carroll den 22. november 2012

Redigeret af Dr Simon Noble; Oversat af Signe Marie Borch Nielsen

Oprindelig offentliggjort 6. november 2012

Nu hvor behandlinger med genhæmning er på vej mod klinikken, er et nyt spørgsmål opstået - hvordan kan vi vide, om de virker? Hvordan kan vi måle, om mængden af huntingtinprotein nedsættes i mennesker? Ny forskning fra London og Basel viser, at mængden af huntingtinprotein kan måles i blodprøver, og at denne mængde ændrer sig under HS sygdomsforløbet.

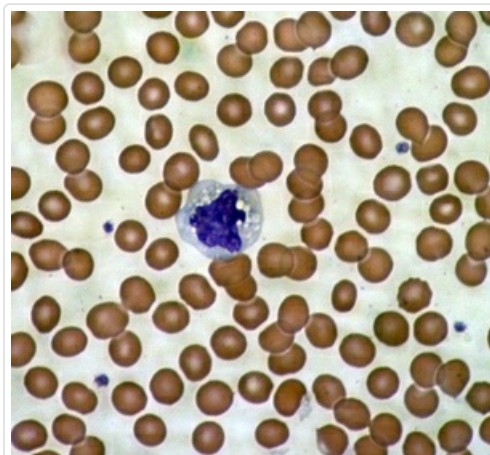
Hvad er så vigtigt ved målinger?

En af de mest grundlæggende ideer indenfor videnskab er, at vi skal være i stand til at måle noget, før vi kan studere det. Hvordan kan vi ellers vide, om et lægemiddel virker? Vi giver det til en gruppe af mennesker, giver en anden, tilsvarende gruppe af mennesker en sukkerpille ("placebo") og måler derefter nogle symptomer i begge grupper. Et lægemiddel er virksomt, hvis folk, der fik det, har det bedre end dem, der fik placebo.

Undersøgelser som PREDICT-HD og TRACK-HD har fortalt os enormt meget om, hvad der sker med folk i løbet af HS. Vi er stort set klar til at udvælge sæt af symptomer, som vi kan bruge til at måle på, om nye lægemidler er effektive eller ej.

Men på et dybere plan - en videnskabsmand ville sige på det molekylære niveau - hvordan kan vi så vide, om et lægemiddel virker på den måde, vi synes, det skal? I nogle tilfælde kan vi faktisk direkte måle virkningerne af lægemidler.

For eksempel tager mange millioner mennesker lægemidler kaldet statiner, der forhindrer hjerteanfald ved at reducere niveauet af kolesterol i blodet. Vi kan se, at statinerne virker, uden at vente på et hjerteanfald, ved blot at måle kolesterol i blodet.



Et mikroskopi-billede af blodceller - røde blodceller omgiver en enkelt celle fra immunsystemet.

Hver HS-patient bærer den samme mutation i sit DNA - en genetisk "stammen" nær den ene ende af et gen som vi kalder HS-genet (eller huntingtin). Gener bruges af celler som opskrift på at lave proteiner - de maskiner, der gør det meste af det vigtige arbejde i vores celler. HS-genet fortæller fx kroppen, hvordan man laver et protein, der kaldes "huntingtin".

En af de mest spændende HS-terapiformer under udvikling er genhæmning, som sigter mod at sænke niveauet af HS-protein (huntingtin) i hjernen hos folk, der bærer HS-mutationen. Fordi vi ved, at hver eneste person, der har HS, har en mutation i det samme gen, er det nemt at forestille sig, at denne fremgangsmåde ville være effektiv.

Men hvordan kan vi vide om den medicin, vi laver for at lukke HS-genet ned, rent faktisk virker? I mus og andre organismer kan vi bare tage hjerneprøver, og måle indholdet af huntingtinprotein med almindelige laboratorieteknikker.

Men der er ingen måde, hvorpå vi kan tage prøver af hjernevæv fra personer, der deltager i et genhæmningsstudie. Det ville være ideelt, hvis vi kunne måle niveauet af huntingtinprotein i prøver, der er lette at indsamle, såsom blod.

En gruppe forskere under ledelse af professor Sarah Tabrizi på University College London og Dr. Andreas Weiss på medicinalvirksomheden Novartis, satte sig for at bruge en teknik udviklet på Novartis til at måle HS-protein i blodet hos frivillige i TRACK-HD studiet.

Ny teknik gør det muligt at stille nye spørgsmål

Holdet brugte en meget følsom teknik, som på engelsk kaldes "Time Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer" eller TR-FRET. Teknikken bruger antistoffer - det er proteiner, der specifikt klæber til et andet protein - til at mærke huntingtin.

De tekniske detaljer er yderst komplicerede, men den grundlæggende idé er, at når man rammer et af antistofferne med en lys i en bestemt farve (frekvens), får det det andet antistof til at udsende lys i en anden farve (med en anden frekvens). Intensiteten af denne anden frekvens af lys fortæller, hvor meget huntingtinprotein der er tilstede. Fordelen ved denne fremgangsmåde er, at den er meget følsom, hvilket gør det muligt at måle niveauerne af huntingtinprotein i meget små mængder af biologiske prøver, såsom blod.

Tabrizis hold har i lang tid været interesseret i aktivering af immunsystemet i HS. De har udgivet forskningsarbejde, der viser, at immunsystemet hos HS-patienter synes at være hyperaktivt. Det kan lyde som en god ting, men forskerne ved, at overaktivering af immunsystemet kan være dårligt - og måske endda påvirke ting, der sker i hjernen.

På grund af deres interesse for immunsystemet og evnen til at måle huntingtinprotein i små biologiske prøver, satte holdet sig for at måle, hvor meget huntingtinprotein der var i forskellige typer celler i blodet hos HS-patienter. Fordi immunsystemet hovedsageligt består af celler, der cirkulerer i blodet, tænkte de, at måling af huntingtinniveauer heri kan være nyttige.

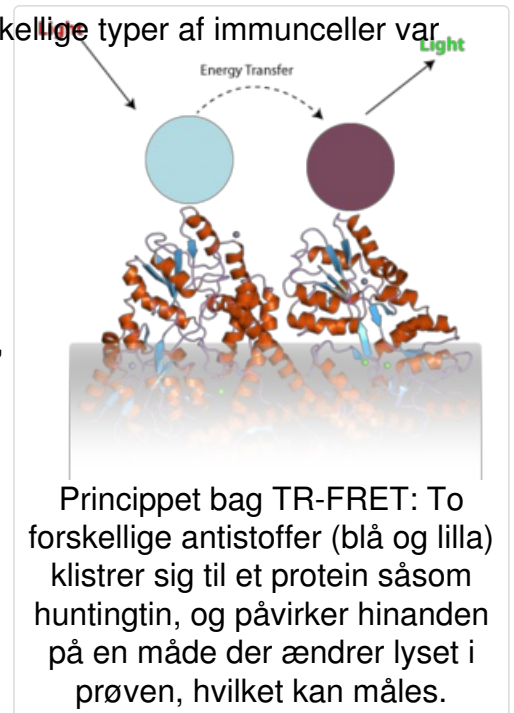
Hvad fandt de så ud af?

Hvad de fandt, er interessant, og en smule forvirrende. I forskellige typer af immunceller var niveauet af huntingtinprotein overordnet set uændret, efterhånden som HS skred frem. Dette er en nyttig demonstration af deres teknik, og viser, at de nøjagtigt kan måle niveauerne af huntingtinprotein i celler fra små blodprøver.

Holdet brugte derefter forskellige antistoffer i deres målinger, således at de kun genkendte den **mutante** form af huntingtinprotein. Husk, at langt størstedelen af HS-patienter (og alle deltagerne i denne undersøgelse) har to typer af huntingtinprotein - normalt og mutant.

Da de nøjedes med at måle niveauet af den mutante form af HS-proteinet, observerede holdet øgede signaler hos mennesker, der havde haft HS-symptomer i længere tid. Så

det ser ud som om, at folk med mere fremskreden HS har mere mutant huntingtin i deres immunceller i blodet. Denne konstatering er en smule overraskende, men bør vi bruge tid på at forstå, hvorfor det er sådan?



Forbindelserne mellem hjerne og krop

Det er her observationsstudiernes styrke ligger. Fordi holdet havde undersøgt de frivillige, der afgav blodprøver, var de i stand til at lede efter sammenhænge mellem, hvad der foregik i deres blod, og hvor mange HS-symptomer de havde.

Hvad de fandt var, at højere niveauer af mutant huntingtinprotein i immuncellerne i blodet var klart forbundet med at have tydeligere symptomer, og med en øget grad af hjernesvind. Så uanset hvad årsagen til det øgede niveau af mutant huntingtinprotein i blodcellerne er, er det sandsynligvis værd at forstå, da det muligvis kan fortælle os noget vigtigt.

Efterfølgende eksperimenter antyder, at det, der rent faktisk ser ud til at ophobe sig i HS-patienternes blodceller, er korte fragmenter af huntingtinprotein. Tidligere arbejde fra en række laboratorier afslører, at huntingtinproteinet skæres op i små stykker, og at disse små stykker kan være særligt giftige for cellen.

Hvad kan vi bruge det til?

Dette arbejde er videnskabeligt interessant, fordi det antyder, at der kan ske ophobning og fragmentering af huntingtinproteinet i immuncellerne i blodet hos HS-patienter. Der er stadig nogle mysterier - hvad laver det normale huntingtinprotein i disse immunceller? Er ophobningen af mutant huntingtinprotein relateret til forøget aktivering af immunsystemet hos HS-patienter?

Med hensyn til hvad dette umiddelbart kan bruges til, så viser denne undersøgelse, at det er praktisk muligt at måle niveauet af normalt og mutant huntingtinprotein i meget små prøver, hvilket er et vigtigt teknisk fremskridt, der vil have mange anvendelser indenfor HS-forskning.

Desuden kan denne teknik bruges til at følge niveauerne af mutant huntingtinprotein i blodet, hvilket kan være et nyttigt værktøj for de forskere, der designer lægemiddelforsøg - især dem, der fokuserer på genhæmning.

En meget spændende mulighed, der bør undersøges yderligere, er om niveauerne af mutant huntingtinprotein i blodet afspejler niveauerne af mutant huntingtin i hjernen - det vil sige, er dette simpelthen en måde hvorpå man kan se, hvad der sker i hjernen? Hvis det er, så kunne dette være en meget nyttig målestok for, hvorvidt behandlinger, der sigter mod at sænke niveauet af mutant huntingtinprotein i hjernen, rent faktisk virker.

Dr. Ed Wild, co-redaktør på HDBuzz, er medforfatter på den forskningsartikel, som denne artikel refererer til. Dr. Wild var ikke involveret i at udvælge denne artikel som emne for HDBuzz, og har ikke deltaget i redigering af denne artikel. Dr. Simon Noble har fungeret som gæsteredaktør. For mere information om vores offentliggørelsespraksis 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 huntingtin-protein

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.

© 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 1. juli 2017 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/104>