

Mus eller mand: brug af dyremodeller til at studere Huntingtons Sygdom



Dyremodeller for HS: hvad fortæller de om sygdommen og hvordan kan de hjælpe i udviklingen af nye behandlinger?

Skrevet af Joseph Ochaba den 19. december 2012

Redigeret af Dr Ed Wild; Oversat af Lisa Blanc Folmann

Oprindelig offentliggjort 29. november 2012

Du ligner mus mere end du måske lige går og tror! I dag kan forskere studere HS ved hjælp af 'model'-mus, -fluer, -får og andre dyr. Men hvordan hjælper disse modeller os til at forstå HS og hvordan man behandler det - og hvad er faldgruberne ved at benytte disse dyremodeller?

Hvad kan knurhår og haler fortælle os om HS?

En stor del af den viden man har om HS kan føres tilbage til videnskabelige resultater fra dyreforsøg. At skabe disse modeller af en sygdom er en vanskelig opgave for forskerne. 'Dyremodeller' er hvad vi kalder dyr, som er blevet genetisk ændrede så de bærer et muteret sygdomsgen, som gør, at de udvikler humane sygdomssymptomer. Modellerne har ført til vigtige opdagelser inden for videnskaben, og har været særdeles nyttige, når man har skullet kigge på humane sygdomme (sygdomme i mennesket) i mindre skala.

Dyremodeller kan fortælle os meget. Det ville enten være umuligt, eller tage alt for lang tid hvis vi begrænsede os til at studere mennesker. Alle medicinske dyreforsøg er underlagt særdeles strenge regler, som sikrer dyrevelfærden og minimerer deres lidelser. Du ville blive overrasket over hvor mange forskellige typer af dyr, der findes til at studere HS. Mange dyr ligner os mennesker meget, idet de har de samme organer som udfører de samme funktioner som hos os. Interessant nok er næsten 90% af de lægemidler, som bruges til at behandle dyr enten de samme, eller meget lig dem, som er udviklet til behandling af mennesker. En anden fordel ved dyremodeller er, at man kan undersøge et stort antal på én gang. Forskere kan ikke udføre eksperimenter på blot et enkelt dyr eller menneske, og det er også mere sikkert at teste lægemidler på et stort antal dyr fremfor på mennesker.



Mange forskellige dyrearter er blevet genetisk manipulerede til at ligne patienter med Huntingtons Sygdom - inklusiv mus, får, grise og aber. Større hjerner giver mere præcise modeller, men de har til gengæld deres egne praktiske-, finansielle- og etiske udfordringer.

Hvordan får dyrene HS?

På trods af deres menneskelige ligheder udvikler dyrene normalt ikke HS. Fremskridtene inden for genteknologi har ført til udviklingen af 'transgene' dyremodeller. Disse modeller har et muteret sygdoms-gen indsat i deres DNA, som gør, at de udvikler en sygdom som ligner HS i mennesker. Muterede gener indsættes ved hjælp af **rekombinant DNA-teknologi**. Denne teknik er lidt ligesom at sammensætte et puslespil, hvor de forskellige brikker er DNA. Det færdige puslespil sprøjtes ind i dyrene, hvorved det kan indgå i dyrenes celler og gøre dem til "fabrikker", som producerer usædvanlige proteiner. I HS bliver dyrene til fabrikker, som fremstiller mutant huntingtin, der er det protein, der er involveret i udviklingen af HS. Dette gør det muligt for forskerne at lave en model for HS som de kan studere.

Ud over at benytte genmodificerede dyr kan forskerne også studere HS i dyr ved at tilføje dem kunstige hjerneskader. Ved at sprøjte toksiner ind i dyrene eller at udføre operationer, som skader de områder af hjernen, som er involveret i HS (såsom striatum) kan dyrene for eksempel udvikle motoriske symptomer som dem, der ses hos mennesker med HS. Dette kan hjælpe forskerne til at forstå hvad der sker tidligt i sygdomsforløbet når visse dele af hjernen begynder at svinde. Det er dog en langt mindre præcis måde at modellere sygdommen på end når man bruger genetisk manipulation

Glem ikke den lille fyr

Ikke alle dyremodeller er pelsdyr. Når vi forsker i HS kan vi starte på det mindste niveau - det mikroskopiske! Cellemodeller såsom gærceller og mindre komplekse dyr som bananfluer giver hurtig og pålidelig information til forskerne om hvad der forårsager HS. Fluer deler for eksempel 50% af deres DNA med os mennesker og de har en fuldt funktionel hjerne som er klar til at se, lugte, lære og huske.

Disse enklere modeller tillader, at teorier og lægemidler kan testes hurtigere på et tidligt stadie af udviklingen. Disse modeller fortæller dog ikke hele historien, her er vi nødt til at bevæge os op ad stigen i dyreriget.

Der er mange grunde til, at størstedelen af sygdomsforskningen foregår i mus, herunder deres tilgængelighed, lave omkostninger og fordi de er relativt lette at ændre genetisk. Vi deler mange af vore gener med de små lodne venner - for omkring 99% af vores gener findes der et tilsvarende gen i musene.

En af de første HS-musemodeller, som blev udviklet hedder **R6/2**. Denne model udtrykker en lille del af det humane, mutante HS-gen og udvikler HS-symptomer indenfor en uge efter fødslen og bukker under for sygdommen 4-5 måneder efter. Sammenlign dette med den normale levetid for mus som er 2 år! Selvom dette betyder, at forskningen kan foregå hurtigere betyder det dog også, at musene er meget forskellige fra de fleste HS-patienter hvor sygdommen typisk begynder sent i livet. En anden musemodel blev udviklet for bedre at kunne efterligne sygdommen i mennesker. Disse



Der findes i virkeligheden ikke en 'Huntingtons Sygdomsmus' - men du kan nogen gange høre disse dyr beskrevet

mus kaldes **knock-in** mus. Her kan forskerne erstatte (eller indsætte) specifikke områder af HS-genet med menneskelige kopier af genet. I tilfældet med HS er der indsat et stykke DNA, som indeholder et usædvanligt langt 'CAG-repeat' som også er årsagen til HS hos mennesker.



Disse knock-in mus får mildere symptomer, som udvikler sig ganske langsomt. Deres tættere genetiske lighed med HS-patienter gør dem til et værdifuldt værktøj når vi skal forstå de tidlige sygdomsbegivenheder, der udløses af mutationen.

Andre gnaver-modeller omfatter **YAC-** og **BAC-** musene som har ekstra stykker af DNA, der fortæller cellerne, at de skal producere hele det menneskelige huntingtin-protein. Nu findes der også rotte-modeller af HS. Hver eneste model kan give os ekstra information, så længe der tages højde for den enkelte art og den genetiske manipulation.

Kend dine grænser

På trods af den gavn vi har af at bruge dyr til at undersøge effektiviteten af lægemidler er der stadig mange forskelle mellem dyr og mennesker som kan komplicere tingene for forskerne. Som eksempel kan nævnes, at selvom der ses et betydeligt hjernesvind i HS-musene, er deres hjerner tydeligvis anderledes påvirkede end hjernerne hos HS-patienter. I musehjerne ses der ikke så stort et tab af neuroner og det ses først sent i sygdomsforløbet. Dette er anderledes i mennesker hvor mange neuroner i særlige områder af hjernen er døde når symptomerne på HS begynder.

Et andet problem er, at disse små modeller ikke helt efterligner de HS-symptomer, som ses hos mennesker. For eksempel har HS-patienter typisk 'chorea' eller ufrivillige danse-lignende bevægelser, hvorimod dyremodellerne ikke har. Forskerne er nødt til at finde smarte måder at måle bevægelses-symptomerne hos dyr på, som f.eks. at teste hvor længe dyrene kan løbe på en roterende stang - som en skovhugger, der forsøger at blive på en roterende træstamme. Mus med HS-mutationen falder hurtigere af den roterende stang, hvilket indikerer, at de har bevægelses-problemer selvom de ikke udvikler chorea. Forskerne kan bruge disse typer af tests og 'puslespil' til at studere adfærd og tankevirksomhed hos dyrene.

Disse forskelle påpeger noget meget vigtigt som ofte overses: der findes i virkeligheden ikke en 'Huntingtons Sygdomsmus' selvom du sommetider hører disse dyr beskrevet. Nogle modeller er mere præcise end andre, men ingen er perfekte. Faktisk ville den eneste 'perfekte' model være et menneske med HS-mutationen.

På grund af disse mangler i dyremodellerne er det ikke nogen overraskelse, at de fleste lægemidler, som virker i mus **ikke** virker når de bliver testet på mennesker. Det er relativt let at indsprøjte forskellige lægemidler i hjernen på mindre dyremodeller så som mus. Dette er ofte grunden til, at HS-familier hører om mange lovende lægemidler, der aldrig rigtig ser ud til at virke i mennesker. Selvom behandlinger måske virker godt i laboratoriemus er det en særlig stor udfordring for HS-lægemidlerne at komme ind i de langt større humane hjerner.

Når der nu er disse problemer med musemodellerne hvad kan forskerne så gøre? En mulig løsning er at bruge større dyre-modeller som får, grise og aber, der måske bedre efterligner HS i mennesker.

Hvorfor får?

Får har store hjerner og er overraskende kloge! Forskere i Australien, New Zealand og Storbritannien har udviklet en genetisk modificeret fåremodel, i håbet om at kunne studere hvordan Huntingtons Sygdom rammer mennesker, og hvordan vi bedre kan behandle de større hjerner. Fåre-hjernens struktur og adfærd er bemærkelsesværdig meget lig menneskers. Får er for eksempel udtryksfulde, de kan genkende ansigter og de har en lang hukommelse. Dette har gjort det muligt for forskerne at udvikle kognitive tests svarende til dem man bruger til mennesker når man studerer udviklingen af HS. Ulempen er, at forskningen foregår meget langsommere end med mus: den første HS-model blev født i 2007 og i 2012 viser fårene stadigvæk ikke nogen tydelige tegn på HS!

Hvem medbragte Zoo?

Anvendelse af primater såsom HS Rhesusabe-modellen løser delvist nogle af disse problemer fordi primaterne genetisk- og fysisk set ligner mennesker meget. Abers hjerner er meget lig menneskers hvilket gør dem til en særdeles brugbar model, men de koster mange penge og har egne etiske spørgsmål. Disse modeller ser ud til at efterligne nogle af de karakteristiske symptomer som forekommer hos mennesker med HS såsom hjernesvind og motoriske svækkelser.

Fra bur til sengekant

Vi håber, at denne oversigt forklarer hvordan og hvorfor dyremodeller kan hjælpe os med at forstå HS og hjælpe udviklingen af lægemidler. Forskere mener, at disse modeller er et afgørende skridt på vejen til at skabe effektive behandlinger til mennesker. Ingen er perfekte, men ved at danne os et billede fra al den information vi får fra de forskellige HS-modeller kan vi regne ud hvilke opdagelser og lægemidler der ville være bedst at teste i den vigtigste model af alle: mennesket.



De fleste dyremodeller for Huntingtons Sygdom udvikler ikke de ufrivillige bevægelser, der ses hos mennesker med Huntingtons Sygdom. Tests som denne roterende stang, kaldet en 'rotarod', er en måde at måle bevægelsesproblemer hos gnavere på.

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

Ordliste

Huntingtin-protein proteinet, der dannes af HS-genet

Knock-in en organsime, der har fået ændret et gen - for eksempel ved at sætte et langt CAG-repeat ind i huntingtin-genet.

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

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

BAC en forkortelse for 'kunstigt bakterielt kromosom'

© 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 16. juli 2017 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/106>