

At gå målrettet mod oxidativ stress i Huntingtons Sygdom



Skade på celler skabt af oxidativt stress er en del af HS - kan et nyt lægemiddel hjælpe celler med dette problem?

Skrevet af Dr Jeff Carroll den 14. december 2012

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

Oprindelig offentliggjort 3. december 2012

Nogle af de forskere, som arbejder med Huntingtons Sygdom mener, at lægemidler, der beskytter mod "oxidativ skade" kan hjælpe HS-patienter. De eksisterende lægemidler er ikke helt uproblematisk, så forskerne har testet en ny type medicin i en HS-musemodel, med lovende resultater tidligt i forløbet.

Mitokondrier og oxidativt stress

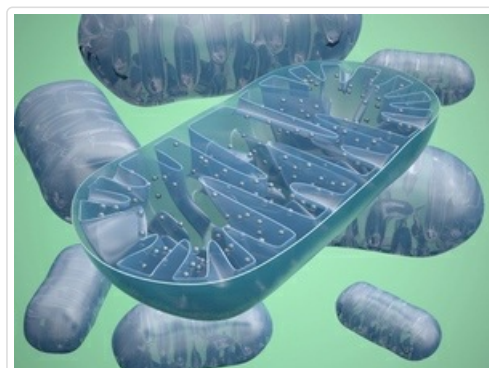
Alle celler i kroppen kræver energi for at fungere. Vi indtager energiholdige fødevarer, og vores kroppe skal omdanne disse til brugbar energi. Denne proces med indtagelse af mad og fremstilling af energi kaldes også 'stofsiftet'.

Celler fra dyr fremstiller størstedelen af den energi, de behøver for at fungere, på en interessant måde. Bittesmå strukturer, der kaldes **mitokondrier**, og som minder lidt om miniatureceller inden i vores celler, producerer langt størstedelen af den energi, der anvendes af hver celle - de tygger fedt og sukker i stykker og spytter brugbar energi ud.

Men der er jo ikke noget, der er gratis. Som et biprodukt af processen med at omdanne kemiske forbindelser fra maden til brugbar energi, frembringer mitokondrierne også en strøm af skadelige, meget reaktive, molekyler. Disse molekyler kaldes **reaktive iltformer** (på engelsk reactive oxygen species, eller **ROS**), idet de består af forskellige typer iltmolekyler, som meget let reagerer med andre molekyler (hvorved de forårsager såkaldte oxidative skader).

Et eksempel på oxidativ skade, som alle kender, er rust. Rust er et produkt af en reaktion imellem ilt og jern, og kan ødelægge selv store, solide maskiner.

Mange års forskningsresultater tyder på, at overdreven oxidativ skade forekommer i celler og væv fra patienter med Huntingtons Sygdom. Dette har overbevist nogle videnskabsfolk om, at det måske kan være en god idé at reducere mængden af oxidativ skade i HS ved hjælp af stoffer, der kaldes **antioxidanter**.



"Mitokondrierne" udgør cellernes kraftværker, men danner mange skadelige molekyler som biprodukter.

Problemer med eksisterende antioxidanter

Faktisk er der allerede mange patienter med Huntingtons Sygdom, som deltager i forsøg med molekyler, der skal beskytte mod oxidativ stress. Et kosttilskud kaldet "Co-enzym Q10" menes at virke delvist som en antioxidant.

Mange HS-patienter har taget Co-enzym Q10 som kosttilskud, enten i forbindelse med et klinisk forsøg eller uafhængigt heraf. CARE-HD-studiet, der løb fra 1997 til 2000, undersøgte virkningerne af Co-enzym Q10, men kunne ikke påvise nogen gavnlige effekt. 2CARE-studiet, som foregår nu, undersøger effekten af Co-enzym Q10 i det største HS-forsøg nogensinde - med deltagelse af over 600 deltagere, som følges gennem 5 år.

Der er en vis uenighed blandt forskerne omkring hvor meget co-enzym Q10, der når ind til hjernen, når man indtager det i pilleform. Hjernen er beskyttet af et vandtæt lag, der kaldes "blod-hjerne-barrieren", som forhindrer mange stoffer i at komme ind i hjernen, herunder muligvis Co-enzym Q10. At tage højere doser er en mulighed, som måske kan øge optaget, men som også kan øge risikoen for uønskede bivirkninger.

'Designer'-antioxidanter

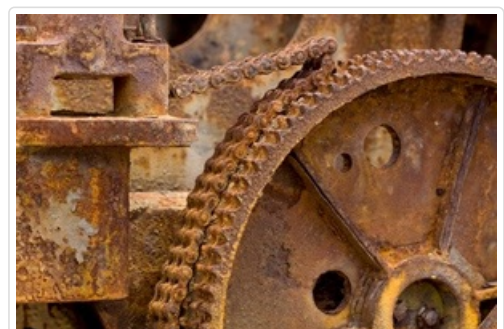
Fordi Co-enzym Q10, og andre stoffer som der minder om det, har svært ved at nå ind til hvor der er brug for dem, har forskerne arbejdet på at udvikle nye og forbedrede versioner af dem. I 2005 beskrev Valeria Kagans gruppe ved University of Pittsburgh nye og forbedrede antioxidant-molekyler. Det særlige ved disse stoffer er, at de har et indbygget kemisk signal, der indeholder en besked til cellen, nemlig "Tag mig til mitokondrierne!".

Når disse stoffer kommer ind i cellerne, bliver de hurtigt transporteret til mitokondrierne, takket være dette signal. At have stoffet ved mitokondrierne er gavnligt, fordi mitokondrierne genererer de fleste af de reaktive iltarter, som dannes i en celle - det er lidt ligesom at bygge en brandstation ved siden af fyrværkerifabrik.

XJB-5-131 i mus

Cynthia McMurrays forskergruppe ved Lawrence Berkeley National Laboratory besluttede sig for at teste en af disse nye antioxidanter - kaldet **XJB-5-131** - i en musemodel for Huntingtons Sygdom. De havde en hypotese om, at dette stof kan hjælpe cellerne med at klare den øgede mængde oxidative skader fundet i HS.

Efter først at have testet lægemidlet på isolerede hjerneceller, blev mus injiceret med XJB-5-131 tre gange om ugen i over et år, for at studere virkningen af lægemidlet på symptomer, der ligner dem mennesker med HS får.



Rustne maskiner virker ikke som de skal - cellulært maskineri, som skades af oxidativ stress, får også problemer.

Ligesom patienter med Huntingtons Sygdom, har de mus, der blev anvendt i denne undersøgelse, også problemer med vægttab og koordination. Begge disse symptomer blev

bemærkelsesværdigt forbedrede i mus, der blev injiceret med XJB-5-131. HS-mus og mennesker ophober også skader på deres DNA hvilket til dels er på grund af oxidativt stress. Når musene fik XJB-5-131, reducerede det mængden af DNA-skader.

Disse gavnlige resultater fik forskergruppen til at studere virkningerne af XJB-5-131 direkte på mitokondrier, som de havde isoleret fra hjernen på mus. De fandt, at XJB-5-131 havde en række gavnlige effekter på disse små kraftværker, og foreslog, at dette er grunden til lægemidlet virkede så godt, når det blev givet til HS-mus.

Fremtidige perspektiver og forbehold

Disse positive observationer i mus viser, at XJB-5-131 kunne være værd at afprøve i mennesker med HS. Men som altid er der nogle forhindringer og forbehold, der er værd at tage under overvejelse.

I dette forsøg blev XJB-5-131 injiceret i musene frem for at blive indtaget i maden eller vandet. Da dette stof skal bruges i mange år, er det sandsynligvis ikke muligt at give det som regelmæssige injektioner. Ville en pille være en passende måde at få dette stof ind i blodbanen på?

Som vi sagde, er et af problemerne med antioxidanter, at det ikke er klart, hvor meget af dem der krydser fra blodbanen ind i hjernen. Det er bestemt ikke klart, hvor meget XJB-5-131 der når hjernen. Dette vil være en vigtig ting at finde ud af ved hjælp forsøg i mus, før vi så meget som overvejer at bruge dette stof, eller lignende stoffer, i mennesker.

Endelig har forskerne lært altid at sætte spørgsmålstejn ved deres antagelser. Det er nemt at tænke på oxidativ stress som en dårlig ting, hvilket gør antioxidanter til en god ting. Men vi har lært vigtige ting om oxidativt stress, herunder at det til tider kan være en god ting.

For eksempel har forskere for nylig opdaget, at oxidativt stress i muskelceller faktisk kan bidrage til at starte en masse positive ændringer, som opstår efter træning. Faktisk blokerede indtagelse af antioxidant-vitaminer de gavnlige virkninger af træning i muskelvævet hos frivillige forsøgspersoner! Som altid kan biologien være overraskende kompleks.

Så selvom denne undersøgelse af XJB-5-131 viser meget overbevisende fordele i HS-mus, så mus er ikke patienter, og der mangler stadig en masse arbejde før vi kan vide med sikkerhed, hvorfor behandling med stoffet var gavnligt, og hvordan disse resultater benyttes til at gavne mennesker.

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

Ordliste

Mitokondrier bittesmå maskiner inde i cellen, der omdanner brændstof til energi og dermed sørger for at cellen kan fungere.

Antioxidant en kemisk forbindelse, der kan fjerne skadelige kemiske forbindelser, der produceres, når cellerne frigiver energi fra mad

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/107>