

## Dæmpning af immunsystemet hjælper HS-mus

CB2-aktiverende lægemiddel forbedrer overlevelse og symptomer hos HS-mus ved at dæmpe immunsystemet



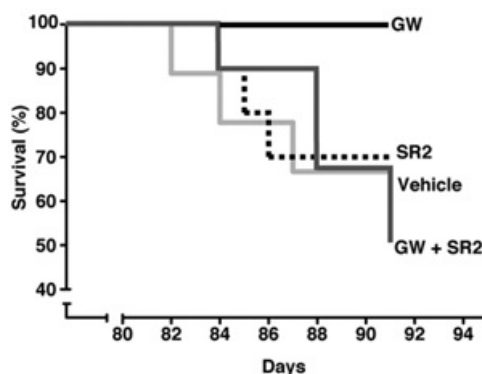
Skrevet af Professor Ed Wild 6. juni 2013 Redigeret af Dr Jeff Carroll

Oversat af Majken Siersbæk Oprindeligt offentliggjort 22. december 2012

Immunsystemet menes at opføre sig unormalt ved Huntingtons Sygdom (HS). Et lægemiddel, der aktiverer CB2-receptorer i immunceller har vist sig at forbedre symptomer og overlevelse hos HS-mus - hvilket interessant nok indikerer, at immunsystemet kunne være mål for behandling af HS.

### Immunsystemet i HS

Huntingtons Sygdom kaldes en 'neurodegenerativ' sygdom, fordi de fleste af symptomerne skyldes dysfunktion og død af neuroner (hjerneceller). Men det mutante huntingtin-protein, der forårsager HS, produceres af alle kroppens celler, og i de seneste år har forskere kigget uden for hjernen i søgen efter HS-behandlinger.



Denne graf viser effekten af GW på overlevelsen af R6/2-mus. Hver gang en mus dør, dykker linien. 'GW'-linien dykker slet ikke under forsøget. De andre linier er grupper af 'kontrol'-mus.

Foto af: Society for Neuroscience (Bouchard et al.)

En opdagelse der er opstået fra denne hel-krops-tilgang er, at immunsystemet - vores forsvar mod infektioner og skader - ser ud til at opføre sig en anelse anderledes i HS patienter.

I gennemsnit har personer med mutationen for Huntingtons Sygdom et højere niveau af immunsystemets signaleringskemikalier kaldet **cytokiner**, selv før symptomerne begynder. Og hvide blodceller fra HS-patienter er hyperaktive - når de dyrkes i laboratoriet og behandles med kemikalier fra bakterier, udskiller de flere cytokiner end normalt.

Hvad sammenhængen er mellem HS-genet, immunsystemets opførsel og hjernen arbejdes der stadigvæk på. Men der er allerede tegn på, at man ved kunstigt at ændre immunsystemet måske kan bekæmpe HS.

Sidste år viste en gruppe forskere, ledet af Dr Paul Muchowski på Gladstones Institut for Neurologisk Sygdom i Californien, at hvis man ændrer den kemiske opførsel af hvide blodceller, ved at benytte et lægemiddel kaldet JM6, så kan man få mus med HS til at leve længere. Og tidligere i år har Muchowskis hold rapporteret, at transplantation af knoglemarv fra 'normale' mus ind i HS-mus var en smule gavnligt.

Det at studere immunsystemet for at forstå HS, og som et mål for mulige behandlinger, er lidt af et varmt emne i øjeblikket. Og med en ny artikel i 'Journal of Neuroscience', har Muchowskis hold gjort det igen - denne gang med et bemærkelsesværdigt studie, der er koncentreret om aktiviteten af 'CB2 receptorer' i immunsystemet.

## **CB2 receptorer?**

En receptor er et molekyle, der stikker ud af cellen, og venter på at et signaleringskemikalie når det. Når det sker, udløser receptoren en serie af signaleringsbegivenheder inden i cellen, der i sidste ende ændrer cellens opførsel.

Hver receptor er kun i stand til at 'fange' en bestemt type signaleringskemikalier, og aktivering af hver enkelt receptor fører til en bestemt række begivenheder i cellen. Det er sådan hver celle i kroppen er i stand til at respondere hensigtsmæssigt på en bred vifte af signaler.

CB2-receptorer hører til familien af 'cannabinoide' receptorer. De kaldes sådan fordi de kan udløses af kemikalier i cannabis. Men - bare så vi har det på det rene - det er 'ikke' et studie af cannabis!

En interessant ting ved CB2-receptorer er, at de ofte findes på immunsystemets celler. Aktivering af CB2-receptorer 'dæmper' disse immunceller, og får dem til at producere mindre af deres egne signaleringskemikalier - de cytokiner vi nævnte før.

Når man ved dette, og når man ved, at immunsystemet er overaktivt ved Huntingtons Sygdom, burde aktivering af CB2-receptorerne være en god ting. På den anden side er inaktivering af CB2-receptorer muligvis ikke godt ved HS. Muchowskis hold undersøgte begge muligheder, og begyndte med den sidste.

## **Sluk CB2-genet**

Holdet startede ud med en dyremodel for Huntingtons Sygdom kaldet **BACHD**-mus, som producerer det mutante huntingtin-protein fundet i mennesker og udvikler symptomer der ligner dem ved HS. Symptomerne i BACHD mus begynder omkring 6-månedersalderen og udvikler sig langsomt.

Derefter benyttede de genetisk manipulation for at lave BACHD-mus, der mangler genet som CB2-receptoren dannes ud fra. Det at fjerne genet på denne måde kaldes genetisk 'knockout'.

»Da forsøget blev stoppet efter tretten uger, var 30% af de ubehandlede mus døde. Men ingen af de GW-behandlede mus døde. «

BACHD-musen uden CB2-receptorer udvikler symptomer meget hurtigere end normale BACHD-mus - omkring 3-månedersalderen i stedet for 6.

For at sikre sig, at den tidligere debut af symptomer ikke bare skyldtes, at manglen på CB2-receptorer er skadeligt for hjernen, undersøgte Muchowskis hold en tredje slags mus. Disse mus mangler CB2, men danner **ikke** mutant huntingtin. Disse mus så ud til at være normale. Det var kun når begge genetiske abnormaliteter var til stede - produktion af mutant huntingtin og mangel på CB2 - at musene havde hurtigt fremadskridende symptomer.

Og det var ikke kun symptomerne der var værre i disse mus. Forskerne undersøgte niveauerne af et protein kaldet **synaptophysin** i deres hjerner. Synaptophysin er essentielt for forbindelserne imellem neuroner, og der var meget mindre af det i hjernerne hos BACHD-mus, der ikke havde nogen CB2-receptorer.

## Aktivering af CB2 med et lægemiddel: GW

Da resultaterne af CB2 knockout-studiet tydede på, at CB2-receptorerne gør et eller andet, der holder symptomerne på Huntingtons Sygdom i skak, tog Muchowskis hold det næste skridt og forsøgte at øge aktiviteten af CB2 receptorerne. For at gøre dette, brugte de et **CB2-aktiverende lægemiddel** kaldet GW405833, eller forkortet GW.

For at undersøge om aktivering af CB2-receptorer med GW er gavnligt, benyttede forskerne en dyremodel for Huntingtons Sygdom kaldet **R6/2** mus. Disse mus udvikler symptomer mens de stadig er meget unge og bliver hurtigt syge.

Kort efter symptomerne begyndte omkring fire ugers alderen, blev GW regelmæssigt sprøjtet ind i R6/2 mus. Deres bevægelsessymptomer blev testet ved at måle balanceevnen. De mus, der blev behandlet med GW klarede det bedre end ubehandlede mus - de var i stand til at balancere på en roterende stang i ca dobbelt så lang tid.

R6/2-mus dør normalt efter ca 5 måneder, men GW-behandlingen medfører en ret dramatisk ændring. Da forsøgene blev stoppet efter tretten uger, var 30% af de ubehandlede mus døde. Men **ingen** af de GW-behandlede mus døde. Vi ved selvfølgelig

ikke ved hvor lang tid muene ville have levet efter forsøget blev stoppet, men lige meget hvordan man ser på det, er det bemærkelsesværdigt.

Efterfølgende målte Muchowskis hold synaptophysinniveauerne i hjernen. Husk, at disse var lavere i CB2-knockout musene. Hos de GW-behandlede mus var synaptophysin niveauerne højere, hvilket antyder, at en af de gavnlige effekter af GW er at forbedre forbindelserne mellem neuronerne.

Da tidlig behandling viste så gode resultater gentog forskerne forsøget, men startede behandlingen en måned senere - fra musene var omkring otte uger gamle. På dette tidspunkt var musene allerede ret syge. Men lægemidlet forbedrede stadigvæk bevægelsesproblemerne og forbindelserne i hjernen.

## Blod eller hjerne?

CB2-receptorer findes mest på immunceller, som oftest findes i blodet, i knoglemarven og i milten. Hjernen har sine egne immunceller, kaldet **mikroglia**. Så det er vigtig at undersøge hvilke celler GW faktisk behandler. Forbedrer det symptomerne via mikroglia i hjernen, eller de hvide blodceller i kroppen?

Muchowskis hold brugte et smart trick for at undersøge dette. Nogle R6/2 mus fik to lægemidler. Et var GW; det andet var en CB2-'antagonist' kaldet **SR2**. En antagonist er et lægemiddel, der **blokerer** aktiviteten af en receptor. Så, hvis SR2 og GW gives samtidig så udligner de hinanden og det er som om der ikke er givet noget lægemiddel.

Dette lyder dog ikke særlig klogt før man finder ud af, at lægemidlerne ender forskellige steder i kroppen. GW ender overalt - blodet, organerne og hjernen. Men SR2 når **ikke** hjernen - det bliver i blodet og organerne. Så fordi SR2 neutraliserer effekten af GW i kroppen, får mus, der behandles med begge lægemidler kun effekten af GW i hjernen.



*Det mutante huntingtin-protein bliver produceret i hele kroppen. GW ser ud til at virke i HS-mus ved at ramme immunsystemet udenfor hjernen, hvilket er usædvanligt.*

Hvis GW virker i hjernen, ville man forvente, at de dobbelt-behandlede mus ville gøre fremskridt - men det gjorde de ikke. De blev syge og døde lige som de ubehandlede mus. Dette indikerer, at GW virker via dets effekter på immuncellerne **udenfor** hjernen.

Noget lignende blev observeret for Muchowskis andet lægemiddel, JM6. Sammenlagt tyder disse resultater på, at det at ændre immunsystemets opførsel i kroppen kan have gavnlige effekter for hjernen, hvilket åbner mange nye muligheder for at angribe i kampen mod Huntingtons Sygdom.

## Et skridt videre

Hvordan kan effekten af GW på immuncellerne være gavnlige for hjernen? Én mulighed er gennem cytokiner - disse immun-signaleringsmolekyler vi nævnte tidligere. Husk, at patienter med Huntingtons Sygdom har højere niveauer af disse cytokiner i blodet, specielt ét kaldet IL-6.

Da Muchowskis hold målte IL-6 niveauerne i de GW-behandlede mus, fandt de, at det var lavere - GW havde altså 'dæmpet' det overaktive immunsystem. Disse hårdt-arbejdende forskere udførte **endnu** et forsøg for at undersøge IL-6 yderligere.

Denne gang gav de R6/2 mus indsprøjtninger med et antistof-protein, der klæber til IL-6 og fortæller kroppen, at det skal fjerne det. Mus behandlet med dette IL-6-reducerende antistof havde bedre bevægelseskontrol end ubehandlede mus. Effekten var ikke dramatisk som set med GW, men den var der hvilket antyder, at sænkning af IL-6 niveauet er en måde hvorpå GW kan påvirke hjernen.

## Opsummering

Dette studie, der repræsenterer års forskning, giver grobund for masser af nye tanker.

Vi vidste allerede, at immunsystemet opfører sig anderledes i HS, men det var mindre klart hvorvidt direkte behandling af det var en god ide.

Muchowskis studie giver stærke beviser for, at CB2-receptorerne er et vigtigt link mellem immunsystemet i kroppen og Huntingtons Sygdom i hjernen.

Lægemidlet GW medførte dramatiske fordele for disse meget syge R6/2 mus, men GW er aldrig blevet testet i mennesker, så det skal testes godt og grundigt så man kan sikre sig, at det ikke er skadeligt. Lægemidler, der aktiverer CB-receptorer er tilladt i nogle lande (for eksempel, Sativex ved symptomer på multipel sklerose), men der er ingen specifik CB2-aktivator på markedet.

Det er også værd at huske på, at andre lægemidler, der har forbedret R6/2 mus indtil videre ikke har været succesfulde når de er blevet testet i mennesker, fordi intet dyr er en perfekt model for Huntingtons Sygdom.

En interessant vinkel fra denne forskning er den lille gavnlige virkning af IL-6 antistof. Et IL-

6 lægemiddel er interessant nok allerede tilladt til brug i mennesker med leddegigt - det hedder tocilizumab (eller Actemra). Et studie af dette lægemiddel i mennesker med Huntingtons Sygdom er en mulighed, og ville sandsynligvis være hurtigere end at sætte et studie med GW igang.

Til sidst - fordi vi ved, at du undrer dig - dette studie kan ikke fortælle os noget om hvorvidt cannabis er gavnligt for patienter med Huntingtons Sygdom. Selvom cannabis indeholder CB2-aktiverende molekyler, indeholder det hundrede af andre kemikalier, hvoraf mange har andre biologiske effekter, der ikke er blevet testet i HS. Så selvom vi ved, at cannabis er populært ved HS (og i raske mennesker), kan vi ikke give en videnskabelig godkendelse baseret på dette studie.

---

*Dr Ed Wild, forfatteren a denne HDBuzz pris, er kollega med Professor Sarah Tabrizi som er medforfatter på den diskuterede forskningsartikel. Dr Wild var ikke involveret i forskningen og Professor Tabrizi bidrog ikke til HDBuzz-artiklen, som blev redigeret af Dr Jeff Carroll for at sikre neutralitet. For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...*

---

## ORDLISTE

**Huntingtin-protein** proteinet, der dannes af HS-genet.

**Multipel sklerose** En sygdom i hjernen og rygmærven, hvor episoder med betændelse medfører skade. Modsat HS er MS ikke arvelig.

**Neurodegenerativ** En sygdom forårsaget af fremadskridende funktionssvigt og død af hjerneceller (neuroner)

**Mikroglia** hjernens immunceller

**Receptor** et molekyle på overfladen af en celle, som signaleringsmolekyler kan binde til

**Knockout** en form for genetisk ingeniørarbejde i dyr, der avles til at mangle et bestemt gen

**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

---

© HDBuzz 2011-2020. 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](https://hdbuzz.net)

Dannet 30. oktober 2020 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/108>

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.