

## Farvning for at forhindre død? Methylenblåt er gavnligt i mus med Huntingtons Sygdom



Som et lyn ud af det blå - methylenblåt kan måske bekæmpe Huntingtons Sygdom ved at forhindre proteiner i at klumpe

Skrevet af Dr Tamara Maiuri den 7. februar 2013

Redigeret af Dr Ed Wild; Oversat af Lisa Blanc Folmann

Oprindelig offentliggjort 8. januar 2013

*Et af kendetegnene ved Huntingtons Sygdom er dannelsen af protein-klumper i hjernecellerne. Det er uvist om disse protein-klumper forårsager sygdom, men behandling med et blå farvestof som ødelægger klumperne har vist sig at forsinke symptom-debutten i en HS musemodel. Så hvad bliver det næste for dette stof, der farver patienternes øjne og urin blå?*

### Noget gammelt, noget blå

**Methylenblåt** er et farvestof med mange anvendelsesmuligheder. Indenfor medicin er det blevet anvendt i over 100 år til at behandle alt fra malaria til urinvejsinfektioner.

En af grundene til at det er blevet brugt til at behandle så mange ting kan være fordi det har mange biologiske effekter. Methylenblåt kan fungere som en antioxidant som beskytter cellerne imod oxidative skader, derudover er der noget, der tyder på, at det kan hjælpe cellerne med at rydde ud i gamle proteiner som de ikke længere har brug for. Det kan også forhindre proteiner i at klæbe til hinanden.

Ifølge ny forskning i celler, bananfluer og mus, kan methylenblåt også potentielt hjælpe med at forhindre skader i Huntingtons Sygdom. Dette studie antyder, at det er methylenblåts evne til at forhindre sammenklumpning af proteiner, der er vigtig i denne sammenhæng.

### En klæbrig situation

Lad os gå tilbage til det grundlæggende for at forstå problemet med klæbrige proteiner.

Hvor stammer proteiner fra? Fra en dejlig, saftig bøf, ikke? Det er sandt, vi får proteiner fra vores kost, men vores kroppe nedbryder disse proteiner til bittesmå byggeklodser som er klar til at blive samlet til nøjagtig de proteiner som vi har brug for.



Aggregater er sammenfiltrede klumper som indeholder mange forskellige proteiner. De bygges op inde i neuronerne hos personer med Huntingtons Sygdom. Men det er ikke klart om de er skadelige, beskyttende eller lidt af begge dele.

Når cellerne skal beslutte hvordan de skal sætte byggestenene sammen til alle de kemiske maskiner de har brug for, konsulterer cellerne deres gener. Gener, som er lavet af DNA, fungerer som opskrifter eller instruktioner.

Genet som forårsager Huntingtons Sygdom er en opskrift på et protein kaldet huntingtin. Patienter med en udvidet eller muteret, form af HS-genet producerer et ekspanderet, eller mutant huntingtinprotein.

Vi er ikke helt sikre på præcis hvordan det ekspanderede huntingtinprotein forårsager skade, men en af dets varemærker er, at det klitrer sammen og at det danner klumper af protein i hjernecellerne på patienterne. Forskerne kalder klumperne 'aggregater', fordi det lyder mere imponerende.

Aggregater af forskellige proteiner findes også i patienter med andre neurodegenerative sygdomme såsom Alzheimers og Parkinsons sygdom. Så hvis mutant huntingtin danner aggregater, og aggregaterne findes i neurodegenerative sygdomme, så betyder det, at aggregaterne er skyld i sygdommen, ikke?

Tja, hvis nogen fortalte dig at brandbiler altid var tilstede ved brande, ville du fejlagtigt konkludere at brandbiler kunne forårsage brand. Sandheden er, at forskerne endnu ikke forstår om de aggregater forårsager problemer, eller om de blot dannes af døende hjerneceller.

For at komplicere tingene, er der forskellige typer af aggregater. Nogle er lette at opløse, mens andre er vanskelige at opløse. Det tyder på, at det er de uparrede proteiner og de mindre, let-opløselige aggregater som virkelig forårsager problemer i HS. Disse kaldes opløselige aggregater mens de, der er svære at opløse kaldes uopløselige aggregater.

Indfør methylenblåt - et blå farvestof, der kan blokere dannelsen af begge typer aggregater.

## **Delte de falder?**

Forskere i Californien, under ledelse af professor Leslie Thompson, observerede først mutant huntingtinprotein isoleret i et reagensglas, de så på tendensen til at danne opløselige og uopløselige aggregater. De fandt, at methylenblåt ikke alene blokerede dannelsen af aggregater, men også opløste allerede dannede klumper.

Udover, at methylenblåt forhindrer ny aggregatdannelse, kan denne nedbrydning af eksisterende aggregater være godt for patienter, som allerede har proteinaggregater i deres hjerner.

Proteiner i reagensglas er én ting, men hvad med hjerneceller? Det næste holdet gjorde var at give methylenblåt til neuroner, der blev groet i en petriskål og som udtrykte en muteret kopi af HS-genet. Methylenblåt blokerede sammenklumpningen af mutant huntingtin inde i neuronerne. Cellerne overlevede også bedre med en behandling med methylenblåt, et godt tegn.

For at komme et skridt videre, spurgte holdet hvad der ville ske, hvis de gav methylenblåt til nogle Bananfluer, der udtrykte HS-genet. De fandt, at neurodegenerationen i fluerne ikke var så slem hvis de fik methylenblåt på et tidligt tidspunkt. Det havde dog ingen reel effekt, hvis fluerne først fik methylenblåt når de havde nået voksenalderen.

Næste stop, musemodeller for Huntingtons Sygdom. Forskerne brugte R6/2 mus som bliver syge meget hurtigt. Methylenblåt stoppede igen dannelsen af aggregater og udsatte motorsymptomernes begyndelse.

Det forhindrede ikke symptomerne helt, men efterfølgende studier i en HS-musemodel med langsommere fremadskridende sygdom, der mere ligner den humane sygdom kan måske give et klarere billede af dette.

I det mindste kan et lægemiddel, der hindrer mutant huntingtin i at aggregere fortælle os en masse om den rolle aggregaterne spiller i sygdommen.



Som vist i denne kunstners udtryk, farver methylenblåt det hvide i øjnene blå. Det kunne give problemer med at afprøve lægemidlet på grund af placebo-effekt.

## Hvad med mennesker?

Ideen til at bruge methylenblåt til behandling af Huntingtons Sygdom kom ikke ud af det blå. Faktisk har dette besynderlige farvestof en ... farverig historie når det handler om neurodegeneration og demensforskning.

Methylenblåt påvirker også dannelsen af aggregater i Alzheimers sygdom, og et klinisk forsøg, som blev udført i 2008 overraskede Alzheimersforskere, da der blev rapporteret store forbedringer hos patienter som tog stoffet.

Denne begejstring faldede dog, da ingen nye data kom ud efter den indledende undersøgelse.

For nylig har TauRx Therapeutics Inc. - selskabet bag det oprindelige methylenblåtforsøg - offentliggjort igangsættelsen af to globale kliniske forsøg med Alzheimers-patienter, hvor de bruger en "forbedret" udgave af methylenblåt. Den nye version hedder LMTXTM. Det er udråbt til at have forbedret evne til at nå hjernen og at have færre bivirkninger. Hvad der er mindre klart er, hvorfor selskabet ikke pressede på med et forsøg af denne medicin når det oprindelige forsøg var så vellykket.

Det "forbedrede" stof er et skridt i den rigtige retning, da det er uvist om methylenblåt kan nå op til hjernen hos mennesker ved oral indtagelse.

Methylenblåt har også en besynderlig egenskab, der gør det utrolig svært at teste ved kliniske forsøg.

Et vigtigt aspekt af kliniske forsøg er, at hverken forskere eller patienter bør være partiske når symptomerne skal registreres og rapporteres. For at undgå bias er forsøgene **dobeltblindede**, hvilket betyder, at hverken forskeren eller patienten ved, hvem der tager det egentlige lægemiddel, og hvem der tager kontrol- eller placebo-lægemiddel.

Men patienterne er nødt til at indtage methylenblåt indtil de er blå i hovedet, bogstaveligt talt! Da det er et farvestof, farver methylenblåt både urin og det hvide i øjnene blå, hvilket gør det umuligt at køre en blindtest. I Alzheimersforsøget var blå tis et sikkert tegn på at en patient tog den virkelige medicin. Det at vide, at man får den aktive behandling, kan i sig selv gøre, at patienterne får det bedre og ofte væsentligt bedre - den såkaldte **placeboeffekt**. Kan dette have påvirket resultatet af forsøget?

Selvfølgelig står vi over for udfordringer som skal løses før vi kan sige, at methylenblåt kan hjælpe til i behandlingen af HS. Dette stof har været anvendt sikkert i mennesker i lang tid, men for at et forsøg med HS patienter skal være umagen værd, er vi nødt til at se data der beviser, at lægemidlet når ind til den menneskelige hjerne og at det når et niveau vi ville forvente havde en virkning på aggregatdannelsen.

Disse foreløbige resultater fra den californiske forskergruppe tyder på, at det er et lægemiddel, som er værd at følge op på både til studier af aggregering, og som en mulig behandling for HS så resultaterne fra den kliniske afprøvning i patienter med Alzheimers vil være af stor interesse for patienter med Huntingtons Sygdom og familier.

---

*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

**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

**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 2011-2017. 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](http://hdbuzz.net)

Dannet 23. juli 2017 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/110>