

Kan triste mus hjælpe med at behandle Huntingtons Sygdom?



Vi kan lære noget om depressive symptomer i HS ved at studere mus - hvordan ved man overhovedet om en mus er trist?

Skrevet af Dr Jeff Carroll den 14. januar 2014

Redigeret af Dr Ed Wild; Oversat af Majken Siersbæk

Oprindeligt offentliggjort 17. juli 2013

Mange patienter med Huntingtons Sygdom (HS) lider af depression. Nye studier i mus fra Åsa Petersens gruppe i Lund, Sverige, antyder, at den del af hjernen, der hedder "hypothalamus" måske spiller en rolle for dette HS-symptom.

Depression i Huntingtons Sygdom

Det at have Huntingtons Sygdom er en ekstrem vanskelig situation, så det overrasker dig nok ikke at høre, at depression er almindeligt blandt HS-patienter. Selvom det er vanskeligt at vide med sikkerhed, ser det ud som om at disse depressioner ikke kun skyldes omstændighederne i HS-patienternes liv, men muligvis er en del af de hjerneproblemer, der skyldes sygdommen.

Depression forekommer hyppigere hos personer, der bærer mutationen for Huntingtons Sygdom end hos personer, der ikke bærer mutationen, selv før de udvikler symptomer på HS. Dette antyder for forskerne, at depression muligvis afspejler meget tidlige ændringer i hjernerne hos personer, der bærer HS-mutationen, og derfor er de meget interesserede i at forstå hvad den skyldes.

Forskere tror, at selv mus, der er blevet genetisk manipuleret til at have et muteret menneskeligt HS-gen er deprimerede!

Hvordan spørger man mus om de er triste?

Forskere taler tit om dyre-"modeller" for Huntingtons Sygdom. Dette kan være ret forvirrende - i hvilken henseende kan mus eller fluer eller en orm være en model for en sygdom, som kun forekommer i mennesker?



Depression er et almindeligt symptom

I én vigtig henseende kan de ikke. Ingen dyr vi kender til, udover mennesker, udvikler HS naturligt. Så hvis forskere vil studere HS i dyr, bliver de nødt til at ændre i deres DNA.

Den mest almindelige måde at gøre det på er ved i laboratoriet at tage hele eller en del af en kopi af det menneskelige HS-gen og opformere og modificere det. I laboratoriet kan DNA ændres som man ønsker det, ændre specifikke sekvenser, eller tilføje nye.

Ved at bruge disse laboratorie-tricks, kan forskere tage et normalt HS-gen og lave det om til ét, der ligner det, der medfører HS - med en forlænget, gentaget sekvens af 'C-A-G' i den ene ende.

Ved at bruge yderligere tricks i laboratoriet, kan forskere sætte deres hjemmelavede version af genet for Huntingtons Sygdom ind i museceller og dermed lave mus, der har det nye gen i hver eneste celle i kroppen. Disse mus bliver derved opfattet som værende genetiske "modeller" for HS, fordi alle deres celler bliver eksponeret for det mutante HS-protein.

Det er vigtigt at notere sig, at disse mus reelt ikke har Huntingtons Sygdom. For eksempel så udviser ingen HS musemodeller tegn på "chorea", de danse-lignende bevægelser, der er et almindeligt træk i den menneskelige udgave af sygdommen.

Men disse mus er et meget brugbart værktøj til at studere de ændringer i hjernen, der forekommer i HS. Dette er meget svært at studere i mennesker, der foretrækker at beholde deres hjernevæv! Et meget stort antal ændringer er blevet opdaget i en HS modelmus og efterfølgende observeret i mennesker med HS, hvilket antyder, at disse mus er brugbare forskningsværktøjer, selvom de ikke reelt har Huntingtons Sygdom.

Så, tilbage til spørgsmålet - hvordan kan vi overhovedet studere depression i mus? Det vi gerne vil vide er, hvorvidt HS modelmus har symptomer, der ligner depression hos mennesker.

Vi kan selvfølgelig ikke spørge en mus hvordan den har det, men vi kan udføre nogle simple adfærdstest i laboratoriet. En klassisk test går ud på at undersøge hvor apatiske (ligeglade/uden lyst til at gøre noget/passive) musene er, da mange deprimerede mennesker er apatiske. Det lyder kompliceret, men forskerne har fundet nogle simple tests for apati i mus. Helt enkelt så putter man dem i en spand med vand.

Mus kan generelt ikke lide vand og vil derfor forsøge at undslippe. Mus, der er deprimerede ser ud til at give tidlige op i deres forsøg på at undslippe end ikke-deprimerede mus. (Hvis du skulle være bekymret, så synker musene altså ikke og testen varer kun i 5 minutter!)

En anden adfærd som forskerne har observeret i HS modelmusene er, at de ikke er så motiverede for at drikke sødt vand som normale mus. Ligesom mennesker, så oplever musene velvære ved at indtage søde drikke. Ideen er, at den mus, der undgår velvære kan sidestilles med et deprimeret menneske, der ikke længere føler glæde ved ting de tidligere nød.

Disse typer undersøgelser, samt andre, antyder for forskerne, at mus med Huntingtons Sygdom har symptomer, der ligner depression. Andre tests antyder, at musene også er angste.

Hvilke dele af hjernen er involveret i depression?

På baggrund af denne adfærd kan forskerne forsøge at undersøge i hvilke specifikke dele af hjernen det går galt i HS og som ultimativt fører til depressive symptomer. Adskillige områder i hjernen har været foreslået at bidrage til depression i både mennesker og dyr og forståelse af hvilke af disse regioner, der er dysfunktionelle kan muligvis føre os til en bedre behandling af depression.

Det har været foreslået, at to områder i hjernen kaldet *hippocampus* og *hypothalamus* specifikt bidrager til depression. Hvis man ved hvilken af disse to områder, der ikke fungerer, kan forskerne udtænke bedre terapeutiske strategier for HS-patienter.

Hvad gjorde de?

Videnskabsmænd ledet af HS-forsker Dr Åsa Petersen i Lund, Sverige, er interesserede i dette specifikke spørgsmål. De studerer det ved at bruge mus med det mutante HS-gen, kaldet *BAC-HS*-mus.

I håbet om at observere nogle af de problemer, der er blevet associeret med depression, studerede de først hippocampus-området. Det sjove navn hippocampus skyldes det faktum, at området er formet som en søhest - og hippocampus betyder 'hest-sø-monster' på græsk.

Petersens gruppe observerede ikke nogen af de ændringer i *BAC-HS*-mus som andre forskere har beskrevet i hippocampus hos deprimerede mennesker, hvilket antyder, at denne type dysfunktion sandsynligvis ikke forekommer.

Dermed var hypothalamus tilbage at undersøge, hvilket holdet gjorde ved at bruge et genetisk trick. Skaberen af *BAC-HS*-musene, William Yang på UCLA, havde lavet en smart ændring af det mutante HS-gen han satte ind i musene så det kunne slukkes i specifikke hjerneområder.

Det gjorde Petersens gruppe ved specifikt at ramme hypothalamus. De brugte en virus til at levere instruktionerne til hjernecellerne om at "slukke for det mutante HS-gen som William puttede derind!".

Dette virker selvfølgelig kun i mus, der er modificeret i laboratoriet på denne måde - det normale HS-gen i mennesker har ikke den rette sekvens til at blive elimineret på en lignende måde.

Men når det mutante gen for Huntingtons Sygdom blev slukket i hypothalamusi på *BAC-HS*-mus, udviste de færre symptomer på depression i en adfærdstest. De symptomer som forskerne associerer med angst var dog uændrede.

Hvad kan vi bruge det til?

Dette er et brugbart studie for hjerneforskere fordi det antyder, at specifikke områder af hjernen muligvis bidrager til depression i HS. Opfølgingsstudier i musene kan muligvis afsløre flere



Denne adfærd, og andre, tyder på for forskerne, at mus med Huntingtons Sygdom har symptomer, der stemmer overens med depression



detaljer omkring hvordan en dysfunktionel hypothalamus fører til depression.

Denne forståelse er meget vigtig - depression er et meget vigtigt symptom på HS og medfører stor lidelse.

Men tilgangen brugt til at reducere "depression" i musene er ikke brugbart i menneskelige HS-patienter fordi det bygger på et genetisk trick, der kun virker i BAC-HS-mus. Så, dette studie antyder hvor der er problemer i hjernerne hos HS-patienter, men ikke hvordan vi fikser det.

Denne forskning tyder på, at en tilgang hvor man rammer 'hele hjernen' muligvis er bedst til at behandle Huntingtons Sygdom. Måltrettede behandlinger, der undgår hypothalamus er muligvis ikke nok til at kontrollere depressioner, der skyldes HS. Det er en brugbar lektie for forskere, der arbejder på behandlinger, som hæmmer gener og som måske skal injiceres ind i specifikke hjerneområder.

God forskning, ærgerligt med pressemeddelelsen

Som det er sig passende for en nyhedskilde med navnet 'HDBuzz', har vi problemer med svirrende pressemeddelelser. Alt for ofte ser vi, at god forskning overdrives i pressemeddelelser, der er skrevet af universitetets presseafdelinger, så forskere citeres ude af sammenhæng. Nye historier, der baserer sig på disse pressemeddelelser ender med at øge ståhejen, hvilket potentielt er vildledende og skuffende for HS-familiemedlemmer.

Pressemeddelelsen fra Lund Universitet, der fulgte med denne artikel blev kaldt "gennembrud i Huntingtons Sygdom", og indeholdt et citat fra Dr Petersen, der lyder: "vi er de første, der viser, at det er muligt at forhindre de depressive symptomer i Huntingtons Sygdom ved at deaktivere det syge HS-protein i nerveceller i hypothalamus i hjernen".

Det er vigtigt at huske, at vi her taler om meget simpel museadfærd - ikke "depressive symptomer i Huntingtons Sygdom", hvilket ikke er klart for folk, der kun ser pressemeddelelsen. Og selvom de genetisk modificerede mus delvist fik det bedre når deres HS-gener i hypothalamus blev deaktiveret, så er denne tilgang ikke brugbar i menneskelige HS-patienter fordi deres HS-gener ikke indeholder de sekvenser, der er nødvendige for at kunne slukke for dem med vira som Petersen og hendes kollegaer gjorde.

Disse forskelle er muligvis tydelige for forskere, som har læst om denne forskning i nyhederne, men det er ikke så tydeligt for familiemedlemmer. HS-familiemedlemmer, der læser sådanne pressemeddelelser ser ofte kun at dette hold har "forhindret depressive symptomer i HS", hvilket senere medfører skuffelse.

Vi bliver ved med at forsøge at få forskerne til at forbedre kvaliteten af pressemeddelelser, så de nyheder, der rammer HS-familiemedlemmer indeholder mere håb end ståhej. Hold i mellemtiden øje med HDBuzz for at få historien bag overskriften.

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

Ordliste

hypothalamus et lille område i hjernen med vigtig betydning for kontrollen af kroppens hormoner og stofskifte

Hippocampus Den søheste-formede del af hjernen, der er essentiel for hukommelsen

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

BAC en forkortelse for 'kunstigt bakterielt kromosom'

© 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 20. januar 2018 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/132>