

Betydningen af "det store gennembrud for neurodegenerative sygdomme" for Huntingtons Sygdom



Er nylige resultater fra mus injiceret med 'prioner' så vigtige for HS som der skrives overalt?

Skrevet af Eric Minikel den 17. oktober 2013

Redigeret af Dr Jeff Carroll; Oversat af Mette Gilling Nielsen

Oprindelig offentliggjort 15. oktober 2013

Mange mennesker i Huntingtons Sygdomskredse har lagt mærke til artikler, der fremhæver en nylig undersøgelse fra 'University of Leicester', som BBC hævdede "kunne behandle Alzheimers, Parkinsons, Huntingtons Sygdom og andre sygdomme". Den tilgrundliggende undersøgelse er veludført forskning af en vis betydning. Men pressens hype er ude af proportioner med betydningen af denne forskning. Hvad viser denne undersøgelse rent faktisk, og hvad betydning har det for HS?

Prionsygdom

Når patienter dør af Huntingtons Sygdom, har lægerne længe vidst, at deres hjerner er fulde af affald, der ikke burde være der. Det er som om hjernecellerne glemte at gå ud med affaldet, og lod det hobe sig op inden de døde. Forskere kalder disse klumper af affald **aggregater**, når de findes i HS-patienternes hjerner.

Denne tilsvining af hjernen med forskellige proteiner er observeret i mange 'neurodegenerative' sygdomme, herunder Alzheimers og Parkinsons sygdomme. På grund af dette fælles træk, mener nogle forskere, at der kan være en fælles tilgrundliggende årsag til alle disse sygdomme. Andre forskere henleder dog opmærksomheden på, at selvom disse bunker af skrald observeres i mange sygdomme, så er der i hvert enkelt tilfælde forskellige typer af skrald i bunkerne. I bund og grund er hver hjernesygdom forbundet med **forskellige** slags affald, så det er ikke klart, om årsagen til disse problemer er den samme i hvert enkelt tilfælde.

En anden familie af hjernesygdomme, der er forbundet med ophobning af affald, er de såkaldte "prionsygdomme". Prioner er infektiøse partikler bestående af protein - i modsætning til virus eller bakterier indeholder de ikke DNA



Ved mange hjernesygdomme bliver affaldssystemet i cellerne overfyldt af proteiner. PERK-signalet forsinker protein-fremstillingen for at hjælpe cellerne med at indhente det forsømte. Ved prionsygdom gør dette mere skade end gavn - men

eller RNA. Selvom eksistensen af prioner engang forekom så obskur, at deres eksistens var genstand for heftige diskussioner, er de nu en velkendt årsag til hjernesygdom.

er det også tilfældet for andre sygdomme?

Alle har et protein kaldet prionprotein (PrP), som normalt opfører sig helt almindeligt. Men nogle gange folder PrP sig forkert, og så snart ét PrP-protein har besluttet sig for dette, så følger alle de andre PrP-proteiner trop, ligesom en række dominobrikker, der vælter én efter én.

I modsætning til HS som altid er forårsaget af en mutation, kan prionsygdomme opstå på tre forskellige måder: Du kan have en mutation i dit PrP-gen, du kan blive smittet med prioner (mest berømt fra dyr med "kogalskab") eller nogle gange synes det bare at komme ud af ingenting. Når først dominobrikkerne begynder at falde har cellerne problemer med at få samlet dem op og smidt dem ud, og til sidst er cellen så fuld af affald, at den dør.

Celler vågn op og bær affaldet ud

Sidste år beskrev en forskergruppe på 'University of Leicester', ledet af professor Giovanna Mallucci, et cellulært kommunikationsnetværk, som de mener, bidrager til hjernens celledød ved prionsygdomme.

Mallucci og kolleger viste i mus, at når celler er fyldt tilstrækkeligt op af fejlfoldet PrP - de væltede dominobrikker - så udløser de noget, der hedder det 'ufoldede proteinrespons'. Dette er en normal cellulær proces, der giver cellen ordre til at rydde op, fordi affaldet hober sig op og er begyndt at lugte.

Som en del af dette hus-rengøringsrespons, aktiverer celler et specifikt cellulært signal kaldet **PERK**. Aktivering af PERK-signalet resulterer i, at den hastighed, hvormed nye proteiner dannes, nedsættes drastisk. Denne drakoniske mekanisme kan have udviklet sig som en måde hvorpå cellen får en pause fra yderligere ophobning af affald.

Når det kommer til prionsygdommene, giver denne mekanisme bagslag, fordi prioner har drilske måder at undslippe 'oprydnings'-signalet på. Faktisk viste Mallucci og hendes kolleger i 2012, at PrP dannes i endnu større mængder end sædvanligt, når det 'ufoldede proteinrespons' blev aktiveret.

I 2012-undersøgelsen ledte forskerne efter måder at gribe ind i det 'ufoldede proteinrespons' på. Ved at hæmme det 'ufoldede proteinrespons' via genetiske tricks, levede prion-inficerede mus 10% længere, hvorimod behandling af prion-inficerede mus med salubrinal, der er et stof, der fremmer det 'ufoldede proteinrespons', accelererede sygdommen, hvilket førte til tidligere død af musene.

Fortolkningen af disse resultater var, at i modsætning til hvad man havde forventet, så er aktivering af det 'ufoldede proteinrespons' dårligt ved prionsygdom. Det accelererer celledøden i hjernen ved at reducere proteinproduktionen, og samtidig ved at undlade at standse

produktionen af det protein, der er årsagen til problemet: PrP. Det svarer til, at dit hus blev fyldt op med dominobrikker, hvorefter du smed alle dine fødevarer og møbler ud, mens du blev ved med at købe flere dominobrikker.

I samme år annoncerede det britiske medicinalfirma GlaxoSmithKline (GSK) sin opdagelse af et stof kaldet GSK2606414, som kunne komme ind i hjernen og specifikt hæmme PERK. Dette åbnede en mulighed for at angribe det samme cellulære signal med et stof, der kunne gives oralt (igennem munden i pilleform), og alligevel nå alle områder af hjernen. Gode nyheder, ikke?



Selvom disse resultater er interessante synes vi ikke de fortjener den hype der er omkring dem



De nye resultater

I den nye undersøgelse, der har fået så meget opmærksomhed, brugte Mallucci og kolleger det nye lægemiddel til at hæmme det 'ufoldede proteinrespons' og forsinke de kliniske tegn på sygdom i prion-inficerede mus. Lidt ligesom den "præsymptomatiske" fase af HS, har prionsygdomme en lang inkubationsperiode, hvor prioner hober sig op, men der er ikke nogen symptomer på sygdom. Mus opfører sig normalt i denne periode, og alt ser fint ud i deres hjerner.

Den gruppe af forskere, der er under ledelse af Mallucci er forgangsmænd, når det kommer til at lede efter de allertidligste tegn på prionsygdom i prion-inficerede mus. De tidligste tegn på prionsygdom, har de beskrevet, finder sted omkring 56 dage efter musene inficeres med prioner - musene er rigtig syge efter omkring 84 dage.

I denne nye undersøgelse, behandlede Mallucci mus med GSKs nye lægemiddel for at se, hvilken effekt dette vil have på udviklingen af prionsygdom. Nogle af de mus de behandlede havde ingen symptomer, mens andre mus havde de første begyndende symptomer på prionsygdom ved starten af forsøget.

Alle ubehandlede mus blev syge efter 84 dage, hvorimod ingen af de mus, der fik lægemidlet, blev syge. Adfærdsmæssige tests og undersøgelser af hjernerne fra behandlede mus viste på det tidspunkt tidlige tegn på prionsygdom i nogle mus, men ingen alvorlige tegn hos nogen af dem. Musene blev dog ikke observeret i længere tid for at se, hvor længe de ville overleve eller forblive sygdomsfrie.

Problemer uden for hjernen

En vigtig observation er dog, at dette GSK-lægemiddel ikke kun påvirker PERK-signalet i hjernen, men derimod virker i hele kroppen. Lægemiddelbehandlingen påvirker især bugspytkirtlen, et organ, der er kritisk for normal håndtering af sukker i kroppen. Faktisk viste lægemidlet sig at forårsage præ-diabetiske ændringer i behandlede mus, som havde øget blodsukker og vægttab på omkring 20%. Ifølge dyrevelfærdsregler på Malluccis institut betød vægttabet, at musene ikke kunne observeres i længere tid, hvorfor man ikke kunne undersøge, hvornår sygdommen ville sætte ind.

Derfor er vi overladt til at gætte på, hvor effektiv denne behandling reelt var. Da alle ubehandlede mus havde klare tegn på prionsygdom efter 84 dage, men ingen af de behandlede mus havde tegn på sygdom, har behandlingen helt sikkert forsinket sygdommens udvikling. Denne forsinkelse var sandsynligvis på mindst 10 dage, eller omkring 12%. Det kan selvfølgelig have været endnu mere, men det kan vi ikke konkludere ud fra denne undersøgelse.

Det er altid vanskeligt at sige, hvordan procenter som disse vil se ud, når de overføres til et sygdomsforløb i mennesker. Det er især svært i dette tilfælde, fordi hæmningen af PERK ikke er målrettet den underliggende årsag til sygdommen - ophobning af prionprotein - men snarere får hjernecellerne til at tolerere en større ophobning af prioner, før de dør.

Djæveln lurder i detaljen

På trods af alt det ukendte er denne undersøgelse spændende, fordi den beviser, at medicin målrettet PERK signalvejen terapeutisk kan være værdifuld ved prionsygdomme. Men det er usandsynligt, at det 'ufoldede proteinrespons' er det eneste, der gør prioner giftige - der er flere andre typer dysfunktioner, der kan dræbe nerveceller, hvis det 'ufoldede proteinrespons' ikke når at slå dem ihjel først.

Af denne årsag synes vi, at resultaterne er spændende, men vi tror ikke på, at de fortjener den hype, de modtager. Vi mener, at der er et par årsager til, at man bør have en mere moderat indstilling til resultaterne end den, der er taget af de fleste journalister. For det første: der er ingen beviser for, at denne medicin 'forhindrede' neurodegeneration. I en udtalelse til BBC citeres Professor Mallucci for at sige: "Det, der er virkelig spændende, er, at et lægemiddel, som det første nogensinde, har fuldkommen forhindret neurodegeneration".

For det andet: de negative følgevirkninger kan være uundgåelige. Adspurgt om de skadelige virkninger, der førte til standsning af forsøget før tid, skriver BBC: "Bivirkningerne er et problem. Stoffet påvirkede også bugspytkirtlen, hvilket betyder, at musene udviklede en mild form for sukkersyge og vægttab".

I virkeligheden er dette sandsynligvis ikke en bivirkning, men nærmere den **primære** effekt af lægemidlet. I artiklen, nævner forskerne resultater, der tyder på, at de observerede ændringer i bugspytkirtlen kan skyldes lægemidlets primære virkning - hæmning af PERK - snarere end på grund af en "off-target" effekt. Hvis det er tilfældet, så bliver det udfordrende at udvikle et lægemiddel til brug i mennesker, der samtidig skal undgå denne negative effekt.

Løsningen på dette problem, skriver BBC, er at "finde et stof, der kun virker i hjernen på mennesker". Derek Lowe, der er en velkendt lægemiddelkemiker, der i øjeblikket arbejder på Vertex Pharmaceuticals, skrev på sin blog, at "hvis bare du kunne holde en PERK-hæmmer ude



Fælles problemer for forskellige hjernesygdomme kan hjælpe os med at forstå hvad der går galt. Men det er usandsynligt, at et enkelt lægemiddel vil få kæmpe betydning for flere store sygdomme samtidig.

af bugspytkirtlen, så ville der være gode muligheder. Held og lykke med det. Jeg kan ikke forestille mig, hvordan du skulle kunne gøre det”. Det kan vi heller ikke!

For det tredje: hvorvidt dette er relevant for Huntingtons Sygdom og Alzheimers Sygdom kræver stadigvæk at blive undersøgt. Anerkendte nyhedskanaler som 'Time', 'CBS', 'BBC' og 'The Independent' byggede alle primært deres artikler op omkring Alzheimers Sygdom. Der er heller ingen tvivl om, at der ser ud til at være forbindelser mellem prionsygdommene og andre sygdomme som Huntingtons Sygdom og Alzheimers Sygdom. Men **der er ikke beviser for at sige, at den specifikke signalvej, der påvirkes i denne undersøgelse, spiller samme rolle i disse sygdomme**. Du ville jo heller ikke behandle madforgiftning og influenza på samme måde, bare fordi de begge omfatter opkastning. Hver sygdom har sin egen årsag og har sandsynligvis brug for sin egen behandling.

Take home-besked til HS-familier

Dette er et godt udført og godt udtænkt studie designet til at undersøge forbindelsen mellem prionsygdom og det 'ufoldede proteinrespons' i celler. Spændende nok viser studiet, at hvis du forstår videnskaben tilstrækkeligt, så kan du finde lægemidler, der kan forsinke død af hjerneceller ved hjernesygdomme, der ellers opfattes som uhelbredelige.

Men der er lang vej til at kunne sige noget konkret om, hvordan man udvikler lægemidler til Huntingtons Sygdom.

Denne artikel var oprindeligt skrevet som et blogindlæg på CureFFI bloggen på cureffi.org, og er blevet redigeret til at passe til stilen på HDBuzz.

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

Ordliste

Effekt et mål for om en behandling virker eller ej

Prion Særlige proteiner, der kan blive skadelige og forårsage sygdomme kaldet prionsygdomme. Som dominobrikker, der vælter, kan prionproteiner 'infcere' andre proteiner og få dem til at blive skadelige

RNA det molekyle, der ligner DNA, som fungerer som 'budbringer'-molekyle i cellerne, når de laver arbejdskopier af generne til proteinproduktionen

© 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 23. juli 2017 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/145>