Er en ny lægemiddelafprøvning for Huntingtons Sygdom på rette vej?

Et nyligt dyrestudie viser, at et lille lægemiddel måske kan være en effektiv HS-behandling

Skrevet af Joseph Ochaba den 28. februar 2014
Redigeret af Dr Jeff Carroll; Oversat af Mette Gilling Nielsen
Oprindelig offentliggjort 2. januar 2014

En nylig overskrift fra 'Society for Neuroscience (SfN)' beskriver Stanford-forskeres arbejde med et lægemiddel, der "reducerer de hjerneændringer og motoriske problemer, der er forbundet med Huntingtons Sygdom". Lægemidlet virker ved at efterligne stoffet BDNF, der nærmest fungerer som gødning for hjernen, og har den vigtige opgave at holde hjernecellerne sunde. Selvom dette nye lægemiddel forbedrede nogle symptomer på HS i mus, er det stadigvæk langt fra at kunne bruges på mennesker i klinikken. Hvad var det præcis man fandt?

Hvad skyldes "hypen" egentlig?

Forskere ved, at symptomer på HS er forårsaget af en mutation, der ændrer formen af et protein, som de kalder **huntingtin**. Ændringer i formen af huntingtinproteinet ser ud til at gøre proteinet giftigt, og gør det mindre effektivt til at udføre sine normale funktioner i cellen.

Vi har vidst i over et årti, at en af huntingtinproteinets normale funktioner er at hjælpe cellerne med at lave mere af et vigtigt hjernenæringsstof kaldet **brain-derived neurotropic factor** eller **BDNF**. Når huntingtinproteinet er muteret, er en af konsekvenserne, at hjernen har et lavere niveau af BDNF - faktisk mener nogle forskere, at dette lave niveaue af BDNF og virkningerne heraf via en receptor kaldet TrkB (den vender vi tilbage til senere) bidrager til udviklingen af HS-symptomerne.

Neurotrofiske faktorer som BDNF fungerer som vækstfremmende gødning i hjernen.

Hjernegødning

BDNF er hvad forskere kalder en **neurotrofisk faktor** - et stof (faktisk et protein for de nørder, der vil vide det), der hjælper hjernecellerne med at vokse hurtigere og udvikle stærkere forbindelser til de andre celler. Disse neurotropiske faktorer er sådan set mirakel-"gødning" for hjernen.

Et særligt interessant træk ved BDNF er, at det laves af celler i cortex (den forunderlige og rynkede ydre del af hjernen) og leveres til celler i striatum (en dybtliggenede indre del af hjernen). Da striatum er den del af hjernen, der er mest berørt ved HS, er det spændende at studere i HS hvordan celler understøtter hinanden ved at levere BDNF.

Faktisk har man i adskillige tidligere undersøgelser i mus i årenes løb anvendt forskellige tricks til at få hjernen til at danne mere BDNF, og disse har vist sig at have gavnlig effekt på nogle HS-symptomer. Dette giver mening - HS-patienter og musemodeller har lave niveauer af BDNF, så at øge niveauet af BDNF hjælper måske deres hjerneceller til at forblive raske længere.

BDNF forbedrer dybest set funktionen af de hjerneceller, der kaldes neuroner, fremmer væksten af nye neuroner og beskytter de eksisterende neuroner mod stress og død. Når BDNF drysses på neuroner i en petriskål, får det neuronerne til at spire og gro de forbindelser, der er nødvendige for indlæring og kommunikation imellem hjerneceller - fuldkommen som en lykkelig, vel-fodret plante.

» At levere BDNF til hjernen er let i laboratoriet, men virkelig svært i klinikken. «

At levere BDNF til hjernen er let i laboratoriet, men virkelig svært i mennesker. En lille musehjerne er temmelig let at pumpe fuld af det store kemikaliemolekyle, men at levere det til store menneskelige hjerner er meget sværere. Dette har gjort det lidt svært for forskerne - at øge niveauet af BDNF i hjernen ville sandsynligvis hjælpe HS-patienter, men indtil videre har forskerne ikke haft redskaberne til at levere det.

Åbning af den rette lås

Stoffer som BDNF kan ikke bare flyde ind i hjernecellerne. De opfører sig som nøgler, der forsøger at finde de rigtige låse at åbne uden for cellen. Selvom hver celle har tusindvis af låse, der stikker ud, er det kun nogle bestemte låse, der passer til den rigtige nøgle. Et stof som BDNF åbner kun bestemte låse, hvis det passer ind i dem på den helt rigtige måde.

Et af de store problemer med direkte levering af BDNF til hjernen er, at BDNF kan åbne mindst to forskellige låse. Disse forskellige låse (som kaldes **receptorer** af videnskabsfolk, og er lavet af protein) kaldes **TrkB** (udtales “track-bee”), og p75. Hver receptor er som en lås, der åbner dørene til forskellige processer i cellen.

Afhængig af hvilken lås BDNF interagerer med, kan det åbne helt forskellige døre og have modsatrettede effekter i cellen! Når BDNF for eksempel åbner en TrkB-lås aktiveres et signal i cellen, der hæmmer celledød. Det er godt for cellen!

Men når BDNF åbner en p75-lås, så åbner det en anden dør og aktiverer et protein kaldet JNK (udtales “junk”), som derefter giver besked på at dræbe cellen. Ikke så godt for cellen!

Når BDNF ankommer til celleoverfladen virke det kun hvis det binder til den rigtige receptor.

Det fungerer meget som en nøgle, der passer ind i en lås.

Så et enkelt kemisk stof (BDNF) sender to helt modsatrettede beskeder inde i cellen. Det betyder, at balancen mellem åbne TrkB- og p75-låse er virkelig vigtig. Faktisk ser det ud til, at celler med HS-mutationen har alt for mange åbne p75- og for få åbne TrkB-låse. Denne ubalance kan være medvirkende til tidlig celledød i HS-hjernen.

På grund af manglen på BDNF og det ændrede låselandskab i HS-hjerneceller har forskerne ledt efter lægemidler, der kunne åbne TrkB-låse uden også at åbne p75-låse. Dette ville være et sejt trick, og kunne måske også føre til udviklingen af et mindre kemikalie, der lettere kunne komme ind i hjernen.

Er de på rette vej?

I et nyt studie undersøgte forskere (ledet af HS-forsker Dr. Frank Longo i Stanford, Californien) måder at øge aktiviteten af TrkB-receptoren på i to forskellige typer af HS-mus. Longos forskergruppe afprøvede specifikt virkningen af et stof kaldet LM22A-4, som aktiverer TrkB-receptorer på nerveceller uden at aktivere p75-receptorer.

» HS-mus, der fik LM22A-4, klarede sig bedre i flere af de motoriske opgaver, som forskerne bruger til at vurdere bevægelsesproblemerne ved HS i dyr «

Forskerne fandt ud af, at LM22A-4 kom ind i hjernen (noget, der ellers er et stort problem ved mange lægemiddelstudier!), og det rettede også op på ubalancen imellem overaktiverede p75-receptorer og underaktiverede TrkB-receptorer. Behandlingen af mus med LM22A-4 forøgede TrkB-aktiviteten og resulterede i forbedringer af nogle HS-symptomer i hjernerne på de behandlede mus.

Mere specifikt fandt man, at antallet af de klumper af mutant huntingtinprotein, der normalt opbygges i hjernen ved HS, blev reduceret i LM22A-4-behandlede mus. Stoffet også reducerede dannelsen af inflammation og forhindrede tabet af de strukturelle forgreninger, der findes på de celler i striatum, der netop er berørte ved HS.

De mus, der fik LM22A-4 klarede sig desuden bedre i flere af de motoriske tests som forskerne bruger til at vurdere de motoriske problemer som mus med HS har. De fandt, at mus, der fik LM22A-4, kunne løbe hurtigere ned ad en lodret stang og tage hårdere fat i en snor. Men stoffet så ikke ud til at have nogen effekt på, hvor godt dyrene løb på en roterende stang (forestil dig en skovhugger, der forsøger at blive på en trillende træstamme) eller på musenes overlevelse.

Ekstra! Ekstra!

Dette studie har afsløret et spændende potentielt nyt mål for HS-behandlinger, og fremhæver betydningen af at studere BDNF og dets partnere i HS. Men som sædvanligt fokuserede pressemeddelelsen, der annoncerede resultaterne af dette studie, kun på de positive ting, mens nogle af de mindre interessante ting ved studiet blev forbigået.

Et vigtigt resultat som pressemeddelelsen ikke nævnte var, at lægemidlet ikke forlængede musenes forkortede levetid. Vi håber alle, at en effektiv behandling af HS ville kunne forhindre den tidlige død forårsaget af sygdommen! Ydermere blev musene beskyttet mod nogen, men ikke alle de motoriske problemer, HS-mutationen forårsager. Faktisk var forfatterne af den originale forskningsartikel omhyggelige med at påpege disse bekymringer.

I fremtiden vil et stof, der fungerer ligesom LM22A-4 måske kunne øge hjernens BDNF-niveau bare ved at man sluger en pille i stedet for at skulle udsættes for genterapi i hjernen.

Skal vi tro på de rapporterede forbedringer, uden at bekymre os om de ting, der ikke blev forbedret? Det er umuligt at sige før der er udført flere forsøg i dyr, og ideelt set også afprøvning af et lægemiddel, der aktiverer TrkB i mennesker.

Dette studie antyder, at LM22A-4, eller lægemidler der minder om det, bør undersøges yderligere som mulige behandlinger ved Huntingtons Sygdom. I betragtning af hvor stor interesse forskerne har i brugen af BDNF ved HS, kan du være sikker på, at der vil blive udført mere arbejde i laboratorier rundt omkring i verden for at undersøge denne tilgang nærmere og fjerne de betænkeligheder, som denne undersøgelse har vakt.

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

Ordliste

Inflammation aktivering af immunsystemet, der menes, at have betydning for udviklingen af HS

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

Effekt et mål for om en behandling virker eller ej

BDNF brain-derived neurotrophic factor eller på dansk: neurotrofisk faktor, der kommer fra hjernen. En vækstfaktor, der muligvis kan beskytte neuroner ved HS

© 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 21. april 2017 — Downloaded fra https://da.hdbuzz.net/153